

MEDICINA DI GENERE

DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSIVA

MEDICIN. I GENERE

ARTICOLI SELEZIONATI E TRADOTTI DA

Brain // Neuroscience and biobehavioral reviews // Journal of neuroscience // Journal of the american academy of child and adolescent psychiatry // Neuroimage: clinical // Journal of cellular and molecular medicine // Brain imaging and behavior // Cells // Bmc neuroscience // Diabetology & metabolic syndrome // Current cardiology reports...

La presente pubblicazione è accreditata come **corso ECM FAD** solo attraverso apposita registrazione su www.ebookecm.it

EBOOKECM JOURNAL

Titolo: MEDICINA DI GENERE - Dalla neurobiologia ad un nuovo modello di

medicina inclusiva Curatela: Michele del Re Traduzioni: Giuditta Spassini Editing e copertina: Attilio Scullari Concept copertina: Licia Casula

Direzione editoriale: Alessandra Pontis, Mario Marcello Verona

Supervisione scientifica: Carlo Duò, Alessandra Pontis

Data Pubblicazione: Febbraio 2022



Licenza Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) Questa pubblicazione è liberamente scaricabile, copiabile e ridistribuibile su ogni media o in ogni formato, previa citazione completa delle fonti e indicazione delle eventuali modifiche effettuate. Non è possibile invece distribuire la pubblicazione per fini commerciali diretti o indiretti. Leggi il testo della licenza integrale.



COLLANA EBOOKECM
EBOOK PER L'EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA © 2022

ISBN: 9788831253451 ISSN: 2785-2911

BOOKIA SRL. Servizi di editoria accreditata, Piazza Deffenu 12, 09125 Cagliari.

INTRODUZIONE DEL CURATORE	5
PARTE I. DONNA E UOMO: LA DIFFERENZA È NEL CERVELLO? LE RISPOSTE DELLE NEUROSCIENZE	
 1 - Differenze di sesso e genere nei disturbi legati al sistema nervoso centrale 	9
2 - Differenze di genere nell'asimmetria emisferica per l'elaborazione dei volti	32
3 - Una meta-analisi delle differenze di sesso nella struttura del cervello umano	42
4 - Neuroscienze e sesso/genere: guardando indietro e avanti	64
5 - Differenze di genere nelle reti morfologiche corticali	83
6 - Differenze di sesso nella materia grigia e bianca del cervello in giovani adulti sani: correlazioni con le prestazioni cognitive	98
PARTE II. CHE GENERE DI PATOLOGIA? COME LE DIFFERENZE DI GENERE SI RIPERCUOTONO SU SINTOMATOLOGIA E TRATTAMENTO: ALCUNI ESEMPI	
7 - Differenze legate al sesso nella cardiomiopatia dilatativa con un focus sulla disfunzione cardiaca in oncologia	118
8 - Il sesso biologico influenza la neurobiologia dell'autismo	135
9 - Prevalenza e distribuzione di genere nella sindrome metabolica	167
10 - Morfologia distinta del lobo frontale in ragazze e ragazzi con ADHD	178
11 - Differenza di genere nello stress ossidativo: un nuovo sguardo ai meccanismi delle malattie cardiovascolari	197

PARTE III. UNO SGUARDO IN AVANTI: VALORIZZARE LA MEDICINA DI GENERE, DALLA DIAGNOSI AL TRATTAMENTO

12 - Considerare il sesso come una variabile biologica sarà prezioso per la ricerca sulle neuroscienze	219
13 - Come studiare l'impatto del sesso e del genere nella ricerca medica: una rassegna di risorse	231
14 - Variabile sesso-genere: raccomandazioni metodologiche per aumentare il valore scientifico degli studi clinici	254
BIBLIOGRAFIA	282
CONCLUSIONE	395
LE FONTI DI OUESTO NUMERO	397

INTRODUZIONE DEL CURATORE

Dalla seconda metà del secolo scorso il concetto di genere è entrato nella nostra cultura, contribuendo a costruire nuove chiavi di lettura della realtà sociale e arricchendo il modo di leggere e comprendere ciò che ci circonda.

Questa "innovazione" concettuale ha in qualche modo dato respiro e riconoscimento a delle evoluzioni sociali che, in rottura con i modelli culturali tradizionali, hanno portato a dare sempre più spazio alle donne e al riconoscimento del loro ruolo nella società e nella scienza.

Fino ad oggi abbiamo assistito ad un graduale riequilibrio tra figure femminili e maschili nell'ambito sociale, professionale, politico e scientifico, anche se ancora molti passi sono da compiere, come riportato dall'Istituto Europeo per l'Uguaglianza di Genere che sottolinea come siano ancora molto presenti e diffuse (https://eige.europa.eu/it/in-brief).

Anche nell'ambito scientifico abbiamo visto un'attenzione crescente al tema della disparità di genere, che ha portato ad esempio ad un graduale e continuo aumento del numero delle donne impiegate nel mondo della ricerca. Ciò che sembra stia procedendo ancora a rilento è un cambiamento al paradigma di genere.

A tal proposito bisogna fare riferimento al movimento degli Women's Studies, iniziato tra gli anni '80 e '90 in California, che portò parte della comunità scientifica a considerare il genere come un aspetto dell'identità della persona e pertanto a considerarlo una variabile importante da inserire nei processi di analisi, sia di tipo socio-culturale e antropologico che medicoscientifico. Questo movimento si poneva con criticità all'idea di un soggetto "standard" su cui basare le ricerche, gli studi, non-

ché la farmacologia e la medicina; ciò che veniva contestato era una visione basata su un soggetto, solitamente maschio, che non sempre garantiva una corrispondenza tra ciò che veniva studiato sull'uomo, ed aveva efficacia sull'uomo, e quello che poi era efficace sulla donna.

Per questi motivi si è pensato di dare spazio, in questo numero, alla questione di genere nell'ambito scientifico e più in particolare in riferimento alle Neuroscienze e alle Scienze Psicologiche, per offrire una panoramica di ciò che il mondo della ricerca sta producendo riguardo a quelle che sono le differenze legate alla variabile "identità di genere".

Nella prima parte viene proposta una collezione di studi che mette a fuoco le differenze fisiche, anatomiche e biologiche nell'ambito del Sistema Nervoso Centrale (SNC), al fine di definire le discrepanze presenti e confutare analisi su metodologie di ricerca che non tengono conto degli aspetti di genere.

Attraverso una raccolta selezionata di studi viene approfondito come le Neuroscienze abbiano individuato numerose differenze di tipo anatomico e funzionale e come queste possano essere già un utile presupposto su cui imbastire una metodologia che tenga conto della variabile "identità di genere".

Partendo dal riconoscimento di quelle che sono le differenze "fisiche" tra il SNC femminile e maschile, ci si addentrerà nella seconda parte di questa rivista: come le differenze precedentemente viste possano portare ad outcome differenti in ambito cognitivo, comportamentale e patologico.

Attraverso una selezione della letteratura su questo tema, che negli ultimi anni ha visto un importante ampliamento, viene portato all'attenzione qualche esempio di come alcune patologie possano presentarsi, evolversi e risolversi differentemente a seconda della variabile "identità di genere". Quello che vorremmo proporre è un assaggio dell'effetto di questa variabile all'interno di un processo di diagnosi, o trattamento, e di come alcuni modelli possano risultare difficilmente aderenti alla realtà quando si cambia l'identità di genere del soggetto.

INDIGE

Raccogliendo quanto descritto e riportato negli studi della prima e seconda parte vorremmo, con la sezione finale di questo numero della rivista, vorremmo focalizzarci quello che forse avrete già intuito, ovvero come sia necessario ripensare ad un approccio alla scienza, alla medicina e alla psicologia che tenga conto del paradigma di genere: ovvero riprendere in mano modelli teorici precedenti e inserire la variabile "identità di genere" per vedere se tali modelli sono universali o se invece vanno rivisti inserendo un distinguo a seconda di questo aspetto.

Consapevoli che per molti questo sia un tema già incontrato nella propria vita professionale, è auspicio di chi scrive poter dare qualche spunto interessante, per riflettere, conoscere e agire; buona lettura.

Per commenti e opinioni: journal@ebookecm.it

PARTE I

DONNA E UOMO: LA DIFFERENZA È NEL CERVELLO? LE RISPOSTE DELLE NEUROSCIENZE

1 - DIFFERENZE DI SESSO E GENERE NEI DISTURBI LEGATI AL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Tratto e tradotto da

Emanuela Zagni, Lucia Simoni, Delia Colombo, "Sex and Gender Differences in Central Nervous System-Related Disorders", Neuroscience Journal, vol. 2016, Article ID 2827090, 13 pagine, 2016.

https://doi.org/10.1155/2016/2827090

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Nel 2001 l'Institute of Medicine, un ramo della National Academy of Sciences negli Stati Uniti, ha dichiarato che molti aspetti del funzionamento del cervello mostrano importanti differenze di sesso, anche se ancora poco comprese (Wizemann et al., 2001). Dieci anni dopo, un workshop su "Sex Differences in Brain, Behavior, Mental Health, and Mental Disorders" organizzato dal National Institute of Mental Health ha concluso che ci sono notevoli differenze di sesso nel cervello e che è necessario incorporare il sesso come variabile negli studi sperimentali e clinici ("Sex differences in brain, behavior, mental health and mental disorders", Workshop, 2001). Da allora, diverse altre agenzie governative di finanziamento negli Stati Uniti e in Europa hanno raccomandato di studiare l'impatto del sesso e/o del genere per aumentare la comprensione del normale sviluppo e funzionamento del cervello, così come delle malattie legate al SNC. Sono state segnalate differenze di sesso in diversi aspetti del comportamento e della

cognizione umani, ma non è chiaro se queste differenze derivino dalla biologia o da influenze sociali. Tuttavia, è stato dimostrato che ci sono differenze di sesso nel cervello che determinano l'espressione di comportamenti tipici maschili o femminili (Beery et al., 2011; Trabzuni et al., 2013). Gli steroidi sessuali gonadici o i geni che si trovano sui cromosomi sessuali influenzano le differenze di sesso nella neuroanatomia, nella neurochimica, nella struttura neuronale e nella connettività. C'è stata una certa resistenza ad accettare che le differenze di sesso nel cervello umano esistano e abbiano rilevanza biologica (Fine et al., 2010); tuttavia, le differenze di sesso nel cervello sono più pervasive di quanto si possa pensare. Esplorare i dimorfismi sessuali nel cervello è importante per il loro impatto e le implicazioni terapeutiche per molte malattie neurologiche e psichiatriche. Un aspetto importante del bias di genere nel rischio relativo di malattie mentali è la preponderanza di disturbi ad insorgenza evolutiva nei maschi, come i disturbi dello spettro autistico (ASD) e i disturbi da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), mentre i disturbi ad insorgenza adulta hanno una frequenza maggiore nelle femmine (Beery et al., 2011; Davies et al, 2014; Schaafsma et al., 2014). Sono state riportate importanti differenze di sesso nei disturbi legati al trauma e nella depressione maggiore (Bangasser et al., 2014), nei disturbi d'ansia e depressivi (Altemus et al., 2014), nelle malattie autoimmuni che colpiscono il sistema nervoso (Ngo et al., 2014), e nei disturbi neurodegenerativi (Gillies et al., 2014). Inoltre, esiste un'ampia letteratura sulle differenze di sesso nel declino cognitivo e nella malattia di Alzheimer, recentemente rivista da Li e Singh (2014). Ultimo ma non meno importante, negli ultimi anni, c'è stato un sostanziale aumento della ricerca riguardante le differenze di sesso nel dolore, come recentemente rivisto da Bartley e Fillingim (2013). Nonostante tutte queste profonde differenze di sesso, i maschi rimangono il soggetto di ricerca preferito nelle neuroscienze (Beery et al., 2013). In questo articolo, esploriamo le differenze di sesso nei disturbi neurologici e psichiatrici esaminando i dati clinici. La revisione di tali dati può evidenziare il valore dello studio delle OVECNA TOLIDANA IN 2 - MEDICINA DI GENEDE - DALLA NELIDADIOLOGIA AD LIN NILOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUI

differenze di sesso al fine di comprendere meglio i meccanismi sottostanti, con l'auspicio di incoraggiare ulteriori ricerche cliniche specifiche per il sesso finalizzate a sviluppare una terapia più mirata, soprattutto per quelle malattie in cui le differenze di sesso sono più prominenti.

2. DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO

L'ASD può essere considerato il prototipo del disturbo del neurosviluppo basato sul sesso, con un rapporto di quattro maschi per ogni femmina, che arriva a undici a uno per l'autismo ad alto funzionamento, anche se gli studi degli ultimi due decenni mostrano una tendenza alla diminuzione della predominanza maschile (Lai et al., 2012; Mattila et al., 2011; Kim et al., 2011). Schaafsma e Pfaff (2014) hanno recentemente esplorato i potenziali meccanismi genetici, ormonali e ambientali alla base della prevalenza maschile dell'ASD. L'ASD è ora classificato come un disturbo genetico, ma la maggior parte dei geni implicati nel disturbo non si trovano sui cromosomi sessuali. Tuttavia, rimane possibile che i geni sul cromosoma Y interagiscano con i geni di suscettibilità ASD per contribuire al fenotipo autistico. Allo stesso modo, i geni situati sul cromosoma X che sfuggono all'inattivazione X o sono suscettibili di inattivazione distorta, a mosaico o imprinting, possono contribuire alla prevalenza nel sesso maschile. Tutti guesti meccanismi probabilmente contribuiscono all'eziologia dell'ASD, ma non ne sono l'unica causa, dato che gli ambienti, sia interni che esterni, giocano un ruolo importante nell'eziologia di ASD. Si suppone anche che l'esposizione evolutiva agli ormoni sessuali steroidei contribuisca ai fenotipi ASD nei maschi, ma i dati sono incoerenti e trovano improbabile che il solo aumento di esposizione agli steroidi causi la predominanza maschile di ASD. Gli stessi autori hanno anche esplorato la possibilità di un'interazione tra steroidi sessuali, fattori immunitari e fattori di stress prenatale, e geni di che potrebbero predisporre i maschi a sviluppare ASD, una

spiegazione che può essere valida per altri disturbi psichiatrici e neurologici caratterizzati da una predominanza sessuale maschile, tra cui ADHD. In realtà, molte delle stesse considerazioni avanzate da Schaafsma e Pfaff per l'autismo sono affrontate da Davies (2014) nella sua recente revisione dei meccanismi biologici che possono contribuire, in alcuni casi in maniera dimostrata, alla polarizzazione sessuale nell'ADHD, che colpisce dieci volte più maschi che femmine. È stato ipotizzato che il fatto che gli ASD siano diagnosticati più frequentemente nei ragazzi che nelle ragazze può essere dovuto a una sottostima del numero di femmine con autismo a causa del "camuffamento femminile". Uno studio polacco molto recente ha scoperto che le femmine ad alto funzionamento con autismo presentano una migliore comunicazione non verbale (gesti) rispetto ai ragazzi con autismo (Rynkiewicz et al., 2016). Questo può accadere perché riescono a camuffare altre caratteristiche diagnostiche. Questo può comportare un rischio di sottodiagnosi o di mancanza di diagnosi appropriata per questa popolazione. Poiché le ragazze con autismo hanno presentato un indice di gesti più alto rispetto ai ragazzi con autismo, con gesti di maggiore energia, più "netti" e quindi probabilmente più evidenti per un esaminatore, gli autori ipotizzano che tale comunicazione non verbale possa sembrare non autistica. Esiste solo un modesto corpus di ricerca che esamina le differenze di sesso nei tratti di ASD. Una sotto rappresentazione delle femmine nella letteratura ASD può aver portato a una conoscenza limitata delle differenze di funzionalità sociale tra i sessi. Esaminando la letteratura recente, le differenze di genere nel fenotipo dell'ASD sono controverse. Secondo la teoria del "cervello maschile estremo" (EMB), ci sono profili cognitivi tipici maschili e femminili ("tipi di cervello") nella popolazione generale, in due domini: empatia (la spinta e la capacità di identificare i pensieri e i sentimenti di una persona e di rispondere a questi con un'emozione adeguata) (Baron-Cohen et al., 2004) e sistematizzazione (la tendenza e la capacità di analizzare o costruire sistemi) (Baron-Cohen et al., 2003). Le femmine tipiche, in media, mostrano più empatia e meno sistematizzazione

rispetto ai maschi tipici, e le persone con autismo mostrano un estremo di questo "profilo maschile" (Baron-Cohen et al., 2011; Baron-Cohen et al., 2002). Uno studio di Baron-Cohen et al. fornisce un forte sostegno alla teoria EMB dell'autismo (2014), mostrando che i profili cognitivi sia dei maschi che delle femmine con autismo sono spostati verso e oltre la tipica distribuzione maschile, e le differenze di sesso che regolano questi profili sono attenuate nell'autismo. Un ampio studio su quasi 2500 bambini con autismo, volto a esaminare le differenze nei sintomi comportamentali e nel funzionamento cognitivo tra maschi e femmine con ASD, ha mostrato che le femmine avevano maggiori problemi di comunicazione sociale, livelli più bassi di interessi specifici, capacità cognitive più basse, abilità adattive più deboli e maggiori problemi di esternalizzazione rispetto ai maschi. Le riduzioni del QI hanno mediato una maggiore compromissione sociale e un ridotto comportamento adattivo nelle femmine, ma non hanno mediato le riduzioni degli interessi specifici o gli aumenti di irritabilità (Frazier et al., 2014). In un altro studio su circa 350 soggetti ASD tra maschi e femmine, il punteggio delle difficoltà totali era significativamente più alto nelle ragazze con ASD che nei ragazzi (Strength and Difficulties Questionnaire) (Horiuchi et al., 2014). Un interessante studio preliminare sulle differenze di genere nella memoria autobiografica nei bambini con ASD ha suggerito che un deficit nel recupero della memoria specifica era più caratteristico dei partecipanti maschi, mentre le femmine generavano ricordi più dettagliati ed emotivi dei maschi. Le femmine hanno anche ottenuto punteggi di fluidità verbale superiori (Goddard et al., 2014). I maschi con autismo sembrano mostrare più comportamenti ripetitivi delle femmine con autismo (Van Wijngaarden-Cremers et al., 2014). D'altra parte, altri studi non hanno rivelato significative differenze di genere nei sintomi dell'autismo, nel quoziente di sviluppo, nelle abilità adattive dei bambini e nei problemi di comportamento e hanno suggerito un fenotipo simile nei maschi e nelle femmine (Reinhardt et al., 2015; Postorino et al., 2015). Ulteriori ricerche sono necessarie per esaminare le differenze di sesso attraverso lo sviluppo. Anche

la morfologia del cervello rimane ancora poco chiara e richiede future indagini dedicate. Un recente studio (Davies, et al., 2014) fornisce l'evidenza di differenze strutturali cerebrali di genere nei bambini piccoli con ASD, che possono contribuire alla differenza nelle manifestazioni fenotipiche della malattia tra maschi e femmine osservate in alcune coorti.

3. DISTURBI AFFETTIVI

Le differenze di sesso sono prominenti nei disturbi dell'umore e dell'ansia. Le donne hanno circa il doppio delle probabilità di soffrire di disturbi d'ansia, come il disturbo di panico e i disturbi legati ai traumi (ad esempio, il disturbo da stress posttraumatico) e hanno più probabilità di soffrire di depressione maggiore rispetto agli uomini (Kessler et al., 2003; Zender et al., 2009). Si pensa che siano coinvolti diversi processi biologici nella predisposizione delle donne alla depressione, compresa la vulnerabilità geneticamente determinata, le fluttuazioni ormonali legate a vari aspetti della funzione riproduttiva e un'elevata sensibilità a tali fluttuazioni ormonali nei sistemi cerebrali che mediano gli stati depressivi. Inoltre, eventi psicosociali come lo stress di ruolo, la vittimizzazione, la socializzazione specifica per il sesso, lo stile di coping dell'interiorizzazione e lo status sociale svantaggiato sono stati tutti considerati come con-cause della maggiore vulnerabilità delle donne alla depressione. Un ampio filone di ricerca ha costantemente riscontrato che le donne hanno maggiori probabilità di ricevere una diagnosi di depressione e dimostrano una maggiore sofferenza rispetto agli uomini, sotto forma di sintomi depressivi (Kessler et al., 2003; Zender et al. 2009; Horwitz et al., 1987; Kornstein et al., 2000; Mirowsky et al., 2007; Noble, 2005). Le donne sono più suscettibili degli uomini alla depressione indotta dallo stress e ai cambiamenti del fotoperiodo (più dell'80% degli individui con disturbo affettivo stagionale sono donne). La depressione nelle donne può svilupparsi durante diverse fasi del ciclo riproduttivo (disturbo

disforico premestruale, depressione durante la gravidanza, condizioni depressive post-partum e depressione della menopausa) e sono state segnalate come probabili cause di depressione nelle donne anche eventi riproduttivi come infertilità, aborto spontaneo, contraccettivi orali, e trattamento ormonale sostitutivo (Fernàndez-Guasti et al., 2012). Si è discusso di recente di come le differenze di sesso a livello molecolare e cellulare possano contribuire alle differenze di sesso nella vulnerabilità e gravità della malattia (Bangasser et al., 2015). Altemus et al. (2014) hanno esaminato le differenze di sesso nei disturbi d'ansia e depressivi da una prospettiva clinica sottolineando il ruolo delle fasi di sviluppo. Essi suggeriscono che le differenze di sesso che promuovono il successo riproduttivo si possano anche tradurre in un diverso rischio per la psicopatologia. È stato dimostrato che i disturbi affettivi sono comunemente associati a una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (Fernàndez-Guasti et al., 2012). In effetti, le differenze di sesso nell'incidenza dei disturbi di depressione maggiore sono correlate alle differenze di sesso nella funzione dell'asse HPA. Gli ormoni gonadici hanno dimostrati effetti nell'organizzare e attivare la regolazione della funzione dell'asse HPA e possono essere alla base dell'aumentato rischio di disturbi affettivi nelle donne. Inoltre, lo stress prenatale e la sovraesposizione prenatale ai glucocorticoidi possono influenzare i comportamenti adulti e le risposte neuroendocrine allo stress. Coerentemente, i benefici clinici degli antidepressivi sono anche associati con la normalizzazione dell'asse HPA disregolato, e sono stati trovati polimorfismi genetici in alcuni geni coinvolti nel controllo della risposta allo stress. Così, gli autori suggeriscono che l'impatto del genere deve essere preso in considerazione quando si considera qualsiasi approccio terapeutico per i disturbi affettivi. Kessler (2003) ha sottolineato il fatto che se è vero che le differenze di genere emergono per la prima volta nella pubertà, è stato anche dimostrato che altre esperienze legate ai cambiamenti degli ormoni sessuali (gravidanza, menopausa, uso di contraccettivi orali e uso di terapia ormonale sostitutiva) non influenzano significativamente la depressione maggiore. Queste

osservazioni hanno suggerito che i tassi più elevati di depressione maggiore tra le donne rispetto agli uomini potrebbero essere compresi grazie agli effetti congiunti di vulnerabilità biologiche ed esperienze ambientali scatenanti. Si suggerisce anche il genere, piuttosto che il sesso, contribuisca alla manifestazione dello stress sottoforma di depressione (Mirowsky et al., 1995; Nolen-Hoeksema et al., 1999; Nolen-Hoeksema et al., 2008). Il genere è uno status socialmente costruito che non solo è distinto dal sesso biologico, ma può essere più influente del sesso nel determinare il benessere mentale (Payne, al., 2006). La costruzione sociale del genere e del sesso è interconnessa e condizionata dall'appartenenza a più status sociali, che hanno note implicazioni per la salute mentale (Rosenfield et al., 2012). Pertanto, la ricerca sul sesso e la salute mentale dovrebbe prendere in considerazione l'interazione del sesso con altri status sociali, tra cui il genere, lo status socioeconomico e l'istruzione, ma fino ad ora gli studi sono stati molto limitati. In un documento molto recente, Gibson et al. (2016) hanno esplorato il ruolo del sesso, del genere e dell'istruzione sui sintomi depressivi tra i giovani adulti negli Stati Uniti. Sorprendentemente, hanno trovato che la femminilità, e non la mascolinità, portava a meno sintomi depressivi, sia negli uomini che nelle donne. Tali risultati sottolineano l'importanza di capire la relazione tra sesso, genere e depressione. Questi autori hanno anche scoperto che gli individui di entrambi i sessi con una maggiore istruzione beneficiano maggiormente sia della mascolinità che della femminilità, suggerendo che quelli con meno istruzione possano essere penalizzati in termini di salute mentale dall'incongruenza nei tratti sesso-genere.

4. MALATTIE NEURODEGENERATIVE

4.1 MAI ATTIA DI PARKINSON

Le differenze legate al sesso nella malattia di Parkinson (PD [Parkinson Disease]) sono state riconosciute ma sono ancora poco

comprese, e l'impatto delle differenze di genere sulla presentazione clinica della malattia rimane controverso. Sia la prevalenza che l'incidenza della PD sono significativamente più alte negli uomini rispetto alle donne (Kieburtz et al., 2013; Pavon et al., 2010; Kowal et al., 2013) con un rapporto uomo-donna di quasi 1,6:1 (Scott et al., 2000; Shulman et al., 2007). Studi epidemiologici suggeriscono che l'insorgenza dei sintomi può essere più tardiva nelle donne (Kowal et al., 2013), forse a causa degli effetti neuroprotettivi degli estrogeni (Ragonese et al., 2004; Popat et al., 2005; Benedetti et al., 2001; Rocca et al., 2008; Shulman et al., 2002; Saunders-Pullman et al., 1999). Differenze legate al sesso sono state osservate anche nell'effetto dei fattori di rischio del PD (Palacios et al., 2012), nel tipo di sintomi motori (Scott et al., 2000; Alves et al., 2009; Haaxma et al., 2007; Lyon et al, 1998), cambiamenti neuropsichiatrici e cognitivi (Pavon et al., 2010; Lyons et al., 1998), e sviluppo di allucinazioni (Zhu et al., 2013), così come la qualità della vita (QoL [Quality of Life]) (Pavon et al., 2010; Shulman et al., 2007). Le donne hanno mostrato una peggiore capacità nelle attività della vita quotidiana (ADL [Activities of Daily Living) e una maggiore gravità delle discinesie indotte dalla Levodopa in diversi studi (Haaxma et al., 2007; Lyon et al., 1998; Baba et al., 2005; Ehrt et al., 2007; Accolla et al., 2007; Hariz et al, 2003; Rojo et al., 2003), mentre il genere maschile è predittore di un peggiore indice di rigidità e un rischio più elevato per il disturbo del comportamento nel sonno con movimenti oculari rapidi (REM [Rapid Eye Movement]), demenza e morte (Baba et al., 2005; Fernandez et al., 2002; Galvin et al., 2006; Scaglione et al., 2005). Tuttavia, non tutti gli studi mostrano risultati coerenti. Una recente indagine trasversale (Lubomsk et al., 2014) riporta un maggior carico di malattia negli uomini, come misurato da UPDRS-III, con maggiori dosi giornaliere di Levodopa, e maggiore dipendenza dal caregiver rispetto alle donne. Il punteggio Greater Burden of Disease negli uomini era significativamente associato al sesso anche dopo il controllo per l'età e la durata della malattia. In quella serie, sono stati gli uomini a riportare difficoltà significativamente maggiori con le INDICE

BOOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSIV

ADL, la cognizione e la comunicazione, e nel complesso la PD è risultata avere un impatto maggiore sulla salute e sul benessere dei pazienti maschi con differenze nell'esperienza e nella percezione della malattia. [...] Due diversi studi hanno trovato che la fatica, il nervosismo, la tristezza, la stitichezza, le gambe stanche e il dolore erano predominanti nelle donne, e la sonnolenza diurna, il gocciolamento della saliva, l'interesse per il sesso e la disfunzione sessuale negli uomini (et al., 2012; Solla et al., 2012). Inoltre, le donne avevano più probabilità degli uomini di presentare il tremore come sintomo iniziale e un peggiore punteggio di instabilità della Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Di nuovo, un terzo studio ha replicato alcuni di questi risultati. vale a dire la maggiore prevalenza di sintomi dell'umore tra le donne (Picillo et al., 2013). Non sono state trovate differenze significative di genere sui punteggi dei quattro segni cardinali motori, né sui sottotipi motori. Lo studio DEEP (Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease), che ha valutato la frequenza del wearing-off (WO) nei pazienti con PD e il suo impatto sulla QoL, ha rilevato che il genere femminile, insieme all'età più giovane, al punteggio UPDRS parte II e alla durata del trattamento anti-Parkinson, era significativamente associato al WO (Stocchi et al., 2014). Tutti gli autori sopra citati concludono che la gestione dei pazienti con PD dovrebbe prendere in considerazione queste differenze di genere al fine di ottenere una maggiore efficacia terapeutica.

4.2. SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

McCombe e Henderson (2010) hanno sottolineato alcune complesse interazioni tra il genere e il fenotipo clinico della sclerosi laterale amiotrofica (SLA), con lo scopo di comprendere le cause delle differenze di genere che potrebbero eventualmente riguardare i processi di modifica della malattia. È stato riportato che il genere influisce sull'incidenza e sulla sede in cui insorge la malattia: la SLA è più comune nei maschi che nelle femmine, e anche la percentuale di pazienti con esordio agli arti è maggiore

nei maschi che nelle femmine (Cima et al., 2009). Tuttavia, la letteratura in questo campo è scarsa, soprattutto per quanto riguarda il ruolo del genere nel rischio di sviluppare un deterioramento cognitivo specifico nella SLA. Palmieri et al. (2015) hanno cercato di identificare specifiche differenze legate al genere nel profilo cognitivo nella SLA attraverso uno studio retrospettivo su una coorte rappresentativa di pazienti ambulatoriali italiani con SLA. Indipendentemente dal tono dell'umore e dalle variabili cliniche, è stata riscontrata una compromissione esecutiva significativamente maggiore nelle pazienti donne rispetto ai maschi e al gruppo di controllo. Invece, non si è osservata nessuna differenza tra le percentuali di genere nel gruppo con disfunzioni cognitive non esecutive. Questi risultati hanno evidenziato una significativa vulnerabilità delle pazienti femminili SLA alle disfunzioni cognitive specifiche della malattia, indipendentemente dall'insorgenza bulbare. Come possibile spiegazione della mancata corrispondenza tra esordio bulbare e disfunzioni esecutive, Palmieri et al. propongono due interessanti ipotesi interpretative che non si escludono a vicenda: il ruolo degli ormoni gonadici e un'asimmetria cerebrale legata al genere basata su preesistenti differenze morfologiche e funzionali tra cervello maschile e femminile. D'altra parte, altri autori hanno osservato che l'insorgenza bulbare è più comune nelle femmine con SLA ma anche che, indipendentemente dall'apparenza di genere, le disfunzioni cognitive esecutive e l'insorgenza bulbare possono coesistere nei pazienti con SLA (Phukan et al., 2012).

4.3. MALATTIA DI ALZHEIMER

Le donne hanno non solo una maggiore prevalenza della malattia di Alzheimer (AD) rispetto agli uomini di pari età, ma mostrano anche un declino più rapido legato all'età. Mentre è ancora sconosciuto il motivo per cui le femmine hanno un rischio maggiore di AD rispetto agli uomini, una revisione di Li e Singh (2014) ha evidenziato l'importante impatto degli ormoni sessuali con altre influenze genetiche sul rischio di AD. Sono

state formulate diverse ipotesi biologiche sulle differenze di sesso nell'AD, come le differenze nella riduzione degli ormoni sessuali legati all'età (estrogeni, progesterone e testosterone), impatto dei rischi di altre malattie (diabete, depressione e malattie cardiovascolari) e declini nel volume del cervello e metabolismo del glucosio del cervello legati all'età (Cui et al., 2013; Yue et al., 2005; Cahill et al., 2005; Carter et al., 2012; Swaab et al., 2001; McAllister et al., 2010). Alcuni studi clinici hanno mostrato tra uomini e donne in età avanzata delle differenze in specifici domini di abilità cognitiva e rischio di malattia di Alzheimer (AD). Tuttavia, è importante sapere che le differenze di sesso nella funzione cognitiva sono state osservate anche in età adulta, e consistono sia in effetti organizzativi, che si verificano già durante il periodo di sviluppo neuronale, sia in effetti di attivazione. Anche il tasso di declino cognitivo con l'invecchiamento è diverso nei sessi (Li et a., 2014; Cui et al., 2013; Yue et al., 2005; Cahill et al., 2005; Carter et al., 2012; Swaab et al., 2001; McAllister et al., 2010). Sono state trovate differenze di sesso nella prevalenza e nella gravità dell'AD. In entrambi i sessi, gli studi epidemiologici mostrano un aumento del rischio di AD con la perdita legata all'età degli ormoni steroidei sessuali. Studi clinici e preclinici hanno dimostrato che le femmine hanno un rischio maggiore di sviluppare la patologia di AD rispetto ai maschi, anche dopo aver controllato la maggiore durata della vita (Dye et al., 2012; Callahan et al., 2001). Le donne mostrano anche un declino significativamente più veloce e un maggiore deterioramento della cognizione con l'età rispetto ai maschi anziani (Proust-Lima et al., 2008; Readet al., 2006; Henderson et al., 1994). Studi umani post mortem hanno mostrato che gli uomini con AD avevano una patologia più pronunciata nell'emisfero destro, mentre le donne con AD avevano spesso una patologia più manifesta (Seshadri et al., 2006; Phung et al., 2010). L'ipotesi che l'aumento della prevalenza di AD nelle donne possa essere legato al declino più rapido dei livelli di estrogeni e progesterone circolanti ha sostenuto l'idea che gli interventi con estrogeni possano aiutare a proteggere dalle malattie neurodegenerative come l'AD. Infatti, diversi

studi osservazionali hanno suggerito da tempo che gli estrogeni possono aiutare a mantenere la funzione cognitiva nelle donne con AD e che usano estrogeni / terapia ormonale (Paganini-Hill et al., 1994; Henderson et al., 1994; Doraiswam et al., 1997; Tang et al., 1996). L'evidenza epidemiologica suggerisce anche che la terapia estrogenica postmenopausale riduca il rischio o ritardi l'insorgenza dell'AD (Mulnard et al, 2000). In particolare, la Women's Health Initiative (WHI) non è riuscita a migliorare i sintomi nelle donne con AD da lieve a moderato (Anderson et al., 2004). Una rianalisi dei dati WHI, tuttavia, indica che il trattamento post menopausale precoce con estrogeni può fornire benefici (Hsia et al., 2006; North American Menopause Society, 2012), come già riportato. Per quanto riguarda i progestinici, ad oggi, non ci sono studi clinici che hanno specificamente valutato i loro effetti sugli esiti cognitivi in soggetti con AD, quando somministrati da soli. La maggior parte degli studi ha affrontato gli effetti protettivi dei progestinici (tipicamente, medrossiprogesterone acetato) quando somministrati insieme agli estrogeni. Gli studi sull'effetto del trattamento con testosterone negli uomini con deterioramento cognitivo e AD sono relativamente pochi e con un campione ridotto. Uno studio pilota ha mostrato che il trattamento con testosterone ha migliorato i punteggi del dominio cognitivo nella scala dell'Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS Cog) e del mini mental state examination (MMSE) (Tan et al., 2003), mentre altri autori hanno riscontrato effetti benefici del testosterone in domini specifici della funzione cognitiva in pazienti con AD (Cherrier et al., 2005). Tuttavia, non tutti gli studi mostrano gli effetti benefici del testosterone. Per esempio, Kenny et al. (2004) e Lu et al. (2006) non hanno rilevato alcun effetto benefico del testosterone. La ricerca futura dovrebbe probabilmente concentrarsi sulla popolazione maschile di AD che ha maggiori probabilità di beneficiare della terapia con androgeni.

5. SCLEROSI MULTIPLA

Le donne sono a maggior rischio di sclerosi multipla (SM), ma gli uomini generalmente affrontano un decorso peggiore della malattia. Questo apparente paradosso ha spinto a esplorare gli aspetti legati al sesso della fisiopatologia della SM, così come il loro possibile impatto sugli approcci terapeutici. Infatti, ci sono sempre più evidenze dalla ricerca sperimentale, clinica ed epidemiologica a sostegno di un ruolo del genere e degli ormoni riproduttivi nel corso della SM e alla sua insorgenza. Negli individui con SM, una serie di fattori genetici, ambientali e di stile di vita hanno potenziali effetti sessualmente dimorfici sulla suscettibilità alla malattia e sul suo decorso. Ad esempio fattori di rischio comportamentali, metabolici (obesità), genetici ed epigenetici; tuttavia, è stato anche ipotizzato che i maschi hanno la tendenza a sottovalutare i fattori di rischio ambientali e familiari. Sono state descritte differenze di sesso nelle vie di segnalazione che controllano l'autoimmunità o la riparazione del sistema nervoso centrale (SNC) (Krementsov et al., 2014). Diversi risultati implicano un ruolo per le interazioni legate al sesso con gli alleli di rischio del complesso di istocompatibilità maggiore (MHC, [Major Histocompatibility Complex), comprese le modifiche epigenetiche (Sadovnick et al., 2013). I fattori ormonali sembrano avere un impatto sull'insorgenza e sul decorso della malattia. Ci sono prove per la modulazione ormonale della SM, durante le fasi di transizione come la pubertà e la gravidanza (Chitnis, et al., 2013; Confavreux et al., 1998). Il sesso femminile e l'esposizione a eventi specifici del sesso, come la gravidanza, sono associati a un aumento del rischio di sviluppare una SM clinicamente definita dopo un primo evento demielinizzante. D'altra parte, i maschi hanno maggiori probabilità di mostrare un esordio progressivo della malattia, uno scarso recupero dopo gli attacchi iniziali, uno sviluppo più rapido della disabilità e un decorso complessivamente più maligno, anche dopo aver controllato le differenze di sesso nell'età di esordio e altri fattori confondenti, mentre le femmine hanno maggiori probabilità di manifestare una SM INDICE

BOOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUS

benigna (Bove et al., 2013). Il ruolo dei fattori legati agli ormoni sessuali è supportato anche dal potenziale ruolo modulatore delle terapie a base di ormoni, compresi estrogeni e testosterone. Nei pazienti con SM, sono stati trovati effetti di sesso molto forti anche nelle misurazioni cognitive, con volumi di lesione che non erano diversi tra i sessi, il che significa che c'erano cambiamenti più gravi nel tessuto che appariva come normale (Schoonheim et al., 2014). Poiché la materia bianca dei pazienti maschi con SM era colpita in modo più esteso e grave rispetto a quella dei pazienti di sesso femminile, gli autori hanno concluso che ci può essere un ruolo importante e sesso-specifico per i cambiamenti della materia bianca nella disfunzione cognitiva della SM. In sintesi, le differenze legate al sesso nell'incidenza e nella gravità della SM risultano da una complessa interazione di fattori ormonali, genetici ed epigenetici, e potenzialmente le terapie a base di ormoni, tra cui estrogeni e testosterone, hanno un ruolo modulatorio (Bove et al., 2014).

6. EPILESSIA

L'incidenza e la prevalenza delle crisi non provocate sono più alte negli uomini che nelle donne (Hauser, et al., 1997; Hauser et al., 1993; Kotsopoulos et al., 2002), e lo status epilepticus è più frequente negli uomini che nelle donne (Coeytaux, et al., 2000; Hesdorffer et al., 1998). Tuttavia, diversi studi hanno riportato che le epilessie generalizzate sono più comuni nelle donne (Kotsopoulos et al., 2002; Diagan et al., 2010; Christensen et al., 2005; Waaler, et al., 2000), e sembra che le donne abbiano più frequentemente epilessia generalizzata idiopatica. Le ragioni di questa differenza non sono note, ma gli ormoni sessuali potrebbero avere un ruolo. Se questa ipotesi è vera, la differenza di genere sarebbe più pronunciata prima della menopausa e infatti la preponderanza femminile è più alta tra i 15 e i 50 anni e poi diminuisce con l'età. Nel complesso, non è stata trovata nessuna differenza di genere nell'epilessia legata

INDICE

ROOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALI A NEURORIOI OGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUI

alla localizzazione, ma le epilessie sintomatiche legate alla localizzazione risultavano più frequenti negli uomini, mentre le epilessie criptogenetiche legate alla localizzazione risultavano più frequenti nelle donne (Christensen et al., 2005). Carlson et al. (2014) con l'Epilepsy Phenome/Genome Project (EPGP) hanno mostrato differenze in diversi sintomi ictali soggettivi tra maschi e femmine. Gli autori di questi studi non sono stati in grado di valutare la base neurobiologica di tali differenze di sesso e non hanno potuto escludere completamente la possibilità che i risultati fossero distorti da differenze nella segnalazione e nel riconoscimento dei sintomi; tuttavia, è innegabile che essi sollevino importanti domande sulle differenze che esistono tra i sessi a livello di CS.

7. COMPORTAMENTI DI DIPENDENZA

Sono state ampiamente notate delle differenze di sesso nei modelli di uso di droghe e dipendenza; per esempio, sono state riportate differenze dipendenti dal sesso nel tasso di inizio e nella frequenza dell'abuso di droghe che creano dipendenza, e i meccanismi sottostanti che portano a queste differenze di sesso possono essere generalizzabili ad altri tipi di comportamenti di dipendenza. Ci sono prove di differenze di sesso non solo nell'abuso di droghe che creano dipendenza, ma anche nella dipendenza da cibo, attività sessuale compulsiva, gioco d'azzardo patologico, dipendenza da Internet e dipendenza da esercizio fisico (Brydges et al., 2015; Meulemans et al., 2014; Fattore et al., 2014). Nella loro recente revisione, Fattore et al. (2014) forniscono una panoramica dei potenziali fattori di rischio e dei meccanismi cerebrali, con particolare attenzione al ruolo dell'ormone steroideo sessuale nel creare differenze di prevalenza tra i sessi. Ancora una volta, è probabile che entrambi i fattori biologici e socioculturali contribuiscano alle differenze di sesso nei comportamenti di dipendenza.

7.1. ABUSO DI DROGHE E SOSTANZE

Secondo l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), le donne hanno più probabilità degli uomini di abusare di droghe prescritte, come tranquillanti e sedativi, mentre gli uomini hanno più probabilità di abusare di droghe illecite, come cocaina ed eroina (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2005). Per quasi tutte le droghe d'abuso, le donne hanno una maggiore vulnerabilità a sviluppare la dipendenza. La prevalenza dell'uso di sigarette, dei regolari episodi di ubriachezza eccessiva e dell'uso di marijuana è stata riportata nel complesso come più alta per i maschi che per le femmine, anche se le differenze di genere variano con l'età (Evans-Polce et al., 2015). È stato dimostrato che l'uso di marijuana è fortemente correlato ai sintomi depressivi e alla frequenza dell'uso di sigarette nei maschi, indicando che nei maschi questi fattori dannosi convergono, mentre nelle femmine no (Crane et al., 2015). Tassi di prevalenza più elevati di abuso/dipendenza da cannabis e altri requisiti di abuso/dipendenza sono stati osservati nei maschi rispetto alle femmine, così come nei consumatori di cannabis di 18-24 anni rispetto ai più anziani (Delforterie, et al., 2015).

7.2. DIPENDENZE COMPORTAMENTALI

Solo pochi studi hanno esaminato le potenziali differenze tra uomini e donne nelle dipendenze comportamentali non da sostanze, anche se ci sono sempre più prove che indicano che mangiare, fare sesso, giocare d'azzardo, passare del tempo su Internet o fare esercizio fisico possono trasformarsi in comportamenti compulsivi. In uno studio che ha utilizzato l'autoreport multidimensionale per misurare i comportamenti di dipendenza, gli uomini hanno ottenuto punteggi più alti delle donne nell'esercizio fisico, nel gioco d'azzardo e nel sesso, mentre le donne hanno ottenuto punteggi più alti nello shopping compulsivo e nell'abbuffata di cibo (MacLaren et al., 2010). Per quanto riguarda i disturbi da gioco d'azzardo in particolare, i risultati indicano che gli uomini hanno tre volte più probabilità

di avere problemi, ma hanno anche modelli diversi di attività di gioco. Gli uomini sono più coinvolti nel gioco d'azzardo su Internet, nelle scommesse sportive e negli ippodromi, nel poker e nei tavoli dei casinò, mentre le donne giocano più spesso ai gratta e vinci. Inoltre, la premeditazione e i comportamenti suicidi sono stati segnalati come più probabilmente associati ai problemi di gioco nelle donne rispetto agli uomini (Husky et al., 2015). L'assunzione incontrollata di cibo tende ad essere più prevalente nelle donne che negli uomini (Fattore, et al., 2014), il che è coerente con la prevalenza leggermente maggiore di obesità tra le donne [OMS]. In particolare, sono stati riportati livelli più elevati di dipendenza dal cioccolato nelle donne (Greenberg et al., 1999), con il desiderio di cioccolato e dolci più frequente nel periodo perimestruale. La dipendenza sessuale, definita anche come comportamento sessuale compulsivo, è stata analizzata in un numero molto limitato di studi. Uno studio di popolazione ha valutato il verificarsi di "esperienze sessuali fuori controllo" in un campione rappresentativo (Skegg et al., 2010), riportando che quasi il 13% degli uomini e il 7% delle donne ha riferito di aver avuto fantasie sessuali, impulsi o comportamenti sessuali che hanno considerato fuori controllo durante l'anno precedente. Il DSM-5 identifica l'Internet Gaming Disorder come una condizione che richiede più ricerca clinica ed esperienza, prima che possa essere considerata un disturbo psichiatrico. I primi studi su questo problema hanno mostrato che i ragazzi sono più propensi delle ragazze a impegnarsi in attività di videogiochi o computer (Johansson et al., 2004; Ko et al., 2013). Più recentemente, in un campione rappresentativo di studenti italiani delle scuole superiori, il 5% è stato trovato moderatamente dipendente e lo 0,79% gravemente dipendente, con una significativa preponderanza maschile (Poli et al., 2012). Non sono state trovate differenze di genere nella "dipendenza" dalla corsa e dall'esercizio fisico (Greenberg et al., 1999; Furst et al., 1993). Purtroppo, a nostra conoscenza, nessuno studio ha finora indagato se gli ormoni sessuali possono influenzare la tendenza all'esercizio fisico eccessivo. Per la dipendenza da droghe e alcol si crede che le

differenze di sesso nel metabolismo, farmacodinamica e farmacocinetica giochino un ruolo nelle differenze di sesso osservate, che possono essere mediate in parte dagli effetti organizzativi e di attivazione degli steroidi gonadici, del resto come descritto per i disturbi affettivi. Si sa molto meno sui fattori neuroendocrini che contribuiscono ad altre dipendenze comportamentali e questa è un'area che merita ulteriori indagini.

8. DOLORE

Il dolore è uno dei principali problemi di salute pubblica nei paesi sviluppati ed è uno dei motivi più comuni per cui gli individui cercano cure emergenziali (Cordell et al., 2002). La ricerca su sesso, genere e dolore è proliferata negli ultimi decenni (Fillingim et al., 2009), coprendo diversi argomenti: dagli studi preclinici sui meccanismi che contribuiscono alle differenze di sesso nel dolore, alle ricerche di laboratorio sull'uomo che esplorano le differenze di sesso nella percezione del dolore e nella modulazione endogena del dolore, alle indagini cliniche ed epidemiologiche sulle differenze di sesso nella prevalenza del dolore, agli studi che esaminano le differenze di sesso nelle risposte ai trattamenti del dolore. Alcune pubblicazioni recenti forniscono esami approfonditi di varie aree di questa letteratura (Fillingim et al., 2009; Bernardes et al., 2008; Hurley et al., 2008; Mogil et al., 2012; Racine et al., 2012). In studi di laboratorio, le donne hanno mostrato una maggiore sensibilità al dolore, una maggiore facilitazione del dolore e una ridotta inibizione del dolore rispetto agli uomini, anche se l'entità di queste differenze di sesso varia tra gli studi (Racine et al., 2012; Racine et al., 2012; Niesters et al., 2010). In studi basati sulla popolazione, si è scoperto che le femmine sperimentavano costantemente un dolore acuto e cronico più grave in una serie di condizioni (Bernardes et al., 2008; Hurley et al., 2008; Mogil et al., 2012). Studi epidemiologici su larga scala in diverse regioni geografiche trovano che il dolore è riportato più frequentemente dalle donne che dagli uomini (Fil-

lingim et al., 2009). Todd et al. (1996) hanno scoperto che, per ognuna delle 10 diverse regioni anatomiche, una proporzione maggiore di donne rispetto agli uomini ha riportato dolore nella scorsa settimana, e le donne avevano una probabilità significativamente maggiore di riportare dolore cronico diffuso. Inoltre, la prevalenza nella popolazione di diverse condizioni comuni di dolore cronico, tra cui fibromialgia, emicrania e cefalea cronica di tipo tensivo, è maggiore per le donne rispetto agli uomini (Racine et al., 2012; Fillingim et al., 2003). Più controversi sono i dati sulla gravità del dolore. Mentre alcuni studi hanno riportato una maggiore gravità del dolore tra le donne rispetto agli uomini (Fillingim et al., 2003; Keefe et al., 2000; Barnabe et al., 2012; Tang et al., 2012), altri non hanno trovato differenze di sesso nella gravità del dolore tra i pazienti alla ricerca di un trattamento (Edwards, et al., 2003; Robinson et al., 1998; Turk et al., 1999). Tuttavia, bisogna considerare che ci potrebbe essere una distorsione in questi risultati in quanto in questi studi i pazienti con dolore meno grave erano probabilmente sottorappresentati. Alcune evidenze suggeriscono che ci sono differenze di sesso anche nelle risposte ai trattamenti farmacologici e non farmacologici del dolore (Todd et al. 1996; Probst et al., 2005). In una revisione di 18 studi (Miaskowski et al., 2000), è stato osservato un consumo di oppioidi postoperatorio inferiore tra le donne. Tuttavia, questo risultato non è coerente e ciò può dipendere dal tipo di procedura chirurgica (Chang et al., 2006) o dalla ben nota maggiore prevalenza di effetti collaterali nelle donne (Fillingim et al., 2005). Una recente meta-analisi (Niesters et al., 2010) ha riportato maggiori effetti "analgesici" per le donne quando si limitano le analisi all'analgesia controllata dal paziente (PCA [Patient-Controlled Analgesia]), ancora maggiori quando si considerano solo gli studi sulla morfina nella PCA. È importante sottolineare che questi studi hanno valutato il consumo di oppioidi piuttosto che il sollievo dal dolore. Diversi ricercatori hanno anche esaminato i pregiudizi di genere nel trattamento del dolore. Gli studi hanno dimostrato che si ritiene che le femmine abbia-

no una maggiore intensità e sgradevolezza del dolore rispetto ai

PARTE I. Donna e uomo: la differenza è nel cervello? Le risposte delle neuroscienze

maschi e maggiori probabilità di ricevere un trattamento con oppioidi, come riportato dai professionisti sanitari e dagli studenti (Alqudah et al., 2010; Wandner et al., 2010; Hirsh et al., 2009). Questi studi indicano disparità di genere nella gestione del dolore. La letteratura sembra suggerire che anche le risposte ai trattamenti non farmacologici possono essere diverse per uomini e donne, ma i risultati sono più variabili tra gli studi (Keogh et al., 2002; Keogh et al., 2005; Sternberg et al., 2001; Keogh et al., 2005; Pieh et al., 2012). È stato suggerito che un'interazione di fattori biologici, psicologici e socioculturali contribuisce probabilmente alle differenze di sesso nel dolore. Gli ormoni sessuali rappresentano una fonte significativa di variabilità legata al dolore, con un impatto diverso su uomini e donne. Questo non sorprende, data la distribuzione degli ormoni sessuali e dei loro recettori nelle aree del sistema nervoso periferico e centrale associate alla trasmissione nocicettiva (Craft et al., 2007; Craft et al., 2004). La ricerca sugli effetti degli ormoni sessuali sul dolore è ancora molto limitata, ma sappiamo che gli effetti di estradiolo e progesterone sulla sensibilità al dolore sono relativamente complessi (entrambi esercitano effetti pro nocicettivi e antinocicettivi sul dolore) (Craft et al., 2007; Smith et al., 2006). Il testosterone sembra essere più antinocicettivo e protettivo (Craft et al., 2007), data l'associazione trovata tra diminuzione delle concentrazioni di androgeni e dolore cronico (Smith et al., 2006). L'esacerbazione del dolore clinico nel ciclo mestruale è stata osservata per un paio di decenni (LeResche et al., 2003; Ader et al., 2001; Silberstei et al., 1993; Huerta-Franc et al., 1993), rilevando una maggiore sensibilità al dolore durante la fase luteale rispetto alla fase follicolare (Riley III et al., 1999). Inoltre, l'uso di ormoni esogeni aumenta il rischio di alcuni tipi di dolore clinico (LeResche et al., 1997). Le differenze nel dolore legate al sesso possono anche riflettere differenze nel sistema degli oppioidi endogeni. Per esempio, ci sono differenze distinte tra uomini e donne nell'attivazione legata al dolore dei recettori mu-oppioidi del cervello (Zubieta et al., 2002), e ciò suggerisce che gli effetti interattivi del sistema oppioidergico con gli ormoni gonadici possano essere un

fattore determinante delle differenze basate sul sesso nella sensibilità al dolore. Anche il genotipo può contribuire alle differenze di sesso nel dolore. La ricerca preclinica mostra costantemente che genotipo e sesso interagiscono per influenzare la sensibilità nocicettiva (Mogil et al., 2000) e questi risultati sono stati estesi agli esseri umani negli ultimi anni (Mogil et al., 2003; Fillingim et al., 2005; Olsen et al., 2012). Vari meccanismi psicosociali possono giocare un ruolo fondamentale nelle differenze nel dolore legate al sesso. Per esempio, le strategie di coping del dolore sono diverse tra uomini e donne. Gli uomini tendono a utilizzare la distrazione comportamentale e le tattiche incentrate sul problema per gestire il dolore, mentre le donne tendono a utilizzare come tecniche di coping il supporto sociale, le tecniche incentrate sulle emozioni, la reinterpretazione cognitiva e il focus attenzionale (Fillingim et al., 2002; Racine et al., 2012; Racine et al., 2012; Unruh et al., 1999; Keogh et al., 2006). La ricerca ha dimostrato che la catastrofizzazione è associata al dolore e alla disabilità legata al dolore (Keefe et al., 1989) e le donne si impegnano nella catastrofizzazione più spesso degli uomini, ma questo può essere modulato da altri fattori come l'attitudine della personalità (Racine et al., 2012). Anche le convinzioni socio culturali sulla femminilità e la mascolinità sono importanti nel determinare le risposte al dolore tra i sessi, in quanto l'espressione del dolore è generalmente più socialmente accettabile tra le donne, e questo effetto può portare a una segnalazione distorta del dolore. Recentemente, è stato creato un gruppo di consenso per identificare le aree di ricerca prioritarie relative all'influenza del genere sulla valutazione del dolore, il trattamento e gli esiti nei reparti di emergenza (Patel et al., 2014). Le tre aree prioritarie da indagare, identificate attraverso il processo di consenso, erano (I) le differenze di genere negli interventi farmacologici e non farmacologici per il dolore, compresa la tolleranza agli oppioidi, gli effetti collaterali o l'abuso; (II) le differenze di genere nella percezione della gravità del dolore e nelle preferenze di trattamento del dolore; (III) le differenze di genere nei risultati del dolore nel corso della vita. Il gruppo di consenso ha concluso che l'esplora-

zione di queste aree può essere estremamente utile per i medici di emergenza al fine di comprendere meglio l'interazione tra genere e dolore e indirizzare adeguatamente gli interventi in un reparto di emergenza.

9. CONCLUSIONI

Nei disturbi neurologici e psichiatrici, comprendere le basi biologiche delle differenze di sesso, così come le influenze psicosociali e culturali sulle differenze di genere, può essere fondamentale per comprendere meglio l'eziologia di tali disturbi, ma soprattutto per migliorare le strategie terapeutiche. Al momento, le prove disponibili non possono ancora supportare l'adeguamento dei trattamenti in base al sesso. Tuttavia, potrebbe essere concepibile in un futuro prossimo. Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire i meccanismi sottostanti alle differenze di sesso nelle malattie legate al SNC, al fine di promuovere futuri interventi per ridurre le disparità di sesso negli esiti. Lo scopo di questa revisione è quello di stimolare l'interesse per i dimorfismi sessuali nel cervello e nelle malattie del cervello e incoraggiare la ricerca delle implicazioni delle differenze di sesso per il trattamento di questi disturbi. Le raccomandazioni condivise dalla maggior parte degli autori che abbiamo esaminato sono (I) l'inclusione di entrambi i sessi nella scienza di base del SNC; (II) lo studio della differenza di sesso come parte della valutazione preclinica standard delle terapie; (III) il potenziamento della ricerca sui fattori di rischio sesso-specifici, e (IV) la definizione e l'uso di misurazioni sesso-specifiche rilevanti, e di strategie terapeutiche.

2 - DIFFERENZE DI GENERE NELL'ASIMMETRIA EMISFERICA PER L'ELABORAZIONE DEI VOLTI

Tratto e tradotto da

Proverbio, A.M., Brignone, V., Matarazzo, S. et al. Gender differences in hemispheric asymmetry for face processing. BMC Neurosci 7, 44 (2006).

https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-44

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. PREMESSE

Usando la risonanza magnetica funzionale (fMRI), Kanwisher e colleghi (1997) hanno trovato un'area nel giro fusiforme che era significativamente più attiva quando i soggetti guardavano i volti rispetto a quando guardavano gruppi di oggetti di uso comune. Gli autori hanno concluso che quest'area, chiamata in seguito area fusiforme del volto (FFA [Fusiform Face Area]), potrebbe essere coinvolta specificamente nella percezione dei volti, senza escludere che altre strutture abbiano un ruolo in questo processo.

Infatti, Haxby et al. (2000) hanno fornito la prova che la percezione dei volti coinvolge una rete distribuita e gerarchicamente organizzata delle regioni occipito-temporali. In questo modello, il sistema centrale è costituito dalla corteccia visiva extrastriata (FFA), che media l'analisi della struttura del viso, mentre il solco temporale superiore (STS [Superior Temporal Sulcus]) media l'analisi degli aspetti mutevoli del viso, come lo sguardo, l'espressione facciale e i movimenti delle labbra.

ROOKECM TOUDNALN 2 - MEDICINA DUGENERE - DALLA NEURORIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DUMEDICINA INCLUSIV

È interessante lo studio di Kanwisher et al. (1997) che mostra un'attivazione della FFA solo nell'emisfero destro in circa metà dei soggetti (sia uomini che donne), mentre gli altri soggetti hanno mostrato un'attivazione bilaterale. Questi risultati hanno sollevato la possibilità di un'asimmetria funzionale emisferica nella FFA. Gli studi che hanno concepito questa possibilità hanno fornito prove contrastanti: diversi studi umani (Hsiao et al, 2005; haxby et al., 2000; pena et al., 2004; Pure et al., 1996; Rossion et al., 2003) e animali (Pinsk et al., 2005) hanno trovato un'attività più forte nell'emisfero destro, mentre altri studi non hanno sostenuto la stretta lateralizzazione destra (per esempio Loffler et al., 2005: eseguito in 5 uomini e 7 donne).

Un esame più approfondito di diversi studi offre maggiori dettagli, ma nessun consenso, sull'asimmetria emisferica nelle aree dedicate all'elaborazione dei volti. Yovel e Kanwisher (2004) hanno trovato risposte con fMRI significativamente più alte per volti e oggetti nelle regioni del giro medio-fusiforme sia destro sia sinistro, anche se questo effetto era leggermente maggiore nella FFA destra che nella sinistra. In un altro studio fMRI (Wojciulik et al., 1998), è stata trovata una regione che rispondeva più ai volti che agli oggetti all'interno del giro fusiforme destro in 8 soggetti (sia donne che uomini); tuttavia, in 6 di questi soggetti lo stesso modello significativo è stato trovato anche nel giro fusiforme sinistro. Recentemente, Pourtois e colleghi (2005) hanno eseguito uno studio fMRI sull'elaborazione dell'identità dei volti su un gruppo di 8 uomini e 6 donne. I risultati hanno rivelato una risposta ridotta nella corteccia occipitale laterale e fusiforme con la ripetizione dei volti. In particolare, gli effetti di ripetizione sensibili alla vista sono stati trovati sia nella corteccia fusiforme sinistra che in quella destra, mentre la corteccia fusiforme sinistra (ma non quella destra) ha mostrato effetti di ripetizione indipendenti dal punto di vista visivo. Questi risultati sono stati interpretati come un segno di dominanza dell'emisfero sinistro in termini di capacità di collegare l'aspetto visivo del viso con la conoscenza dell'identità specifica. In linea con questo risultato, si è riportato un caso di iperfamiliarità per volti sconosciuti dopo un danno temporo-occipitale

laterale sinistro in una paziente di sesso femminile (Vuilleumier et al., 2003), suggerendo un possibile ruolo dell'emisfero sinistro nell'elaborazione dell'identità. Ancora, un recente studio con fMRI (Elfgren et al., 2006), condotto su 8 donne e 7 uomini, ha fornito l'evidenza di una significativa attivazione del giro fusiforme e occipitale destro (2260 voxel), del giro fusiforme sinistro, del giro temporale inferiore e medio sinistro (3022 voxel) con un effetto di familiarità dei volti durante la classificazione di genere, il che fornisce un complesso modello di lateralizzazione per l'elaborazione delle strutture e delle proprietà dei volti.

Le registrazioni di potenziale evento-correlato (ERP) e magnetoencefalografia (MEG) dell'attività cerebrale hanno fornito informazioni cruciali sullo svolgimento dei meccanismi neurali coinvolti nell'elaborazione dei volti [...]. In particolare, queste registrazioni hanno identificato un picco negativo postero-laterale ad una latenza di circa 170 ms (indicato come "N170"). Questo picco ha un'ampiezza maggiore in risposta ai volti che ad altri stimoli di controllo (come case, oggetti, alberi o parole), ed è sensibile al capovolgimento del volto (verticale o invertito). Si pensa che N170 rifletta i processi coinvolti nella codifica strutturale dei volti. Inoltre, diversi studi hanno scoperto che le informazioni affettive modulano la risposta del cervello ai volti umani già a partire da 120-150 ms (Batty et al., 2003; Halgren et al, 2000; Pizzagalli et al., 2002; Pourtois et al., 2005). La combinazione di dati elettromagnetici e di neuroimaging funzionale ha identificato il possibile generatore di N1 nella corteccia occipito-temporale ventrale (FFA e sulcus temporale superiore, o STS) (Pizzagalli et al., 2002; Henson et al., 2003; Liu et al., 2000; Itier et al., 2004), suggerendo che N1 potrebbe essere la manifestazione elettromagnetica di un'attività dell'area di elaborazione del volto. Un'analisi della letteratura in materia mostra che la distribuzione topografica della N170 specifica per il viso non è sempre a destra negli individui destrimani. Sulla base di una revisione approfondita dei metodi e dei campioni di soggetti utilizzati nella letteratura pertinente [...], abbiamo ipotizzato che questa distribuzione topografica potrebbe dipendere da marca-

te differenze interindividuali, possibilmente legate al sesso dello spettatore. [...]

È di grande interesse notare che le risposte N170 specifiche per il volto sono state trovate bilaterali o persino sul lato sinistro in studi che hanno coinvolto un campione in cui le donne erano la maggioranza (Harris et al., 2005; Jamel et al., 2005; Meeren et al., 2005; Righart et al., 2005; Valkonen-Korhonen et al., 2005). È altrettanto interessante un recente lavoro sulla prosopagnosia in cui sono stati considerati sia pazienti maschi che femmine (Harris et al., 2005), dove 2 dei 3 pazienti maschi hanno mostrato una risposta M170 che non era sensibile ai volti (al contrario delle case) mentre il terzo paziente ha mostrato una sensibilità ai volti dal lato destro. Per quanto riguarda le due pazienti donne, una di loro ha mostrato una mancanza di sensibilità ai volti a livello M170, mentre la seconda ha mostrato una sensibilità sul lato sinistro.

Molti studi sull'elaborazione dei volti che utilizzano dati MEG, ERP, neuroimaging o neuropsicologici non prendono in considerazione il genere del soggetto come una variabile che potrebbe influenzare l'asimmetria nell'attivazione cerebrale. L'obiettivo specifico di questo studio è stato quello di indagare la tempistica e la topografia dell'attività cerebrale negli uomini e nelle donne durante l'elaborazione di volti neutri e affettivi, al fine di rilevare se ci sono differenze di genere nella lateralizzazione. Per rispondere a questa domanda, sono state misurate le risposte P1 e N1 precoci sensibili ai volti nelle cortecce occipitali/temporali a espressioni neutre e affettive in uomini e donne rigorosamente destrimani.

2. RISULTATI

2.1 DATI COMPORTAMENTALI

Una ANOVA a misure ripetute è stata eseguita sui tempi di risposta medi (RTs, Response Times), ma non ha mostrato alcun effetto significativo di genere sulla velocità di risposta (F[1,38]

= 0,617; p = 0,44; femmine = 658 ms, maschi = 672 ms). Anche i soggetti uomini e donne non differivano significativamente nella precisione; tuttavia, le percentuali di errore erano troppo poche per essere analizzate statisticamente. La valenza emotiva dei volti ha influenzato i RTs (F[1,38] = 191; p < 0,000001), che erano più veloci alle espressioni negative (613 ms) che alle espressioni neutre (717 ms) per tutti gli spettatori.

2.2 LATENZA

Nel complesso, la P1 era più precoce in risposta a volti angosciati (111 ms, SE = 1,26) rispetto a volti neutri (114 ms, SE = 1,33), come mostrato dal significativo fattore "emozione" (F[1,38] = 8,65, p < 0,005). L'analisi dei valori di latenza P1 ha mostrato anche un forte effetto "genere" (F[1,38] = 7,56; p < 0,009) con risposte P1 più precoci nelle donne (111 ms, SE = 1,11) rispetto agli uomini (115 ms, SE = 1,11), come mostrato in Fig. 1.

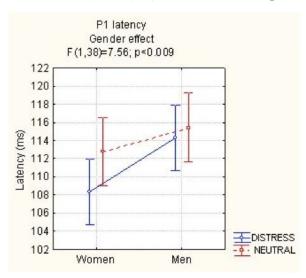


Fig. 1: Latenza media (in ms) della componente P1 registrata nell'area occipitale laterale (indipendentemente dal sito emisferico) e analizzata secondo il sesso del soggetto e il tipo di espressione facciale.

L'ANOVA eseguita sui valori di latenza N1 ha mostrato che le risposte sia ai volti neutri che a quelli angosciati erano significativamente più veloci nelle donne (155,1 ms, SE = 1) rispetto agli uomini (162,1 ms, SE = 1) come mostrato dal significativo fattore "genere" (F[1,38] = 24,40; p < 0,000001). Inoltre, l'effetto di "emisfero X genere" (F[1,38] = 7,12; p < 0,01) ha dimostrato una forte asimmetria emisferica negli uomini ma non nelle donne; gli uomini hanno risposto prima nell'emisfero destro piuttosto che in quello sinistro (vedi Fig. 2), come confermato dai confronti Tukey post-hoc.

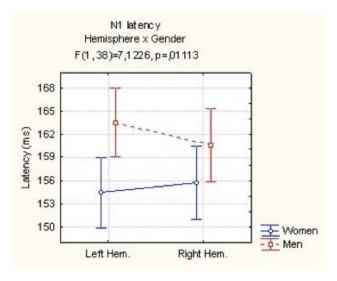


Fig. 2: Latenza media (in ms) della componente N1 registrata nelle aree occipitali laterali destra e sinistra e analizzata secondo il sesso del soggetto.

2.3 AMPIEZZA

La risposta P110 era molto più grande in ampiezza nelle donne (7.9 μ V, SE = 0.79) che negli uomini (10.9 μ V, SE = 0.79) come confermato dal fattore "genere" (F[1,38] = 7.11; p < 0.01), indipendentemente dall'espressione facciale. La risposta P1 ha raggiunto la sua massima ampiezza sulla corteccia occipitale de-

stra in entrambi i generi (F[1,38] = 9,72; p < 0,0035) e non era sensibile al contenuto affettivo delle immagini. Questi effetti sono chiaramente visibili nelle forme d'onda ERP visualizzate in Fig. 3.

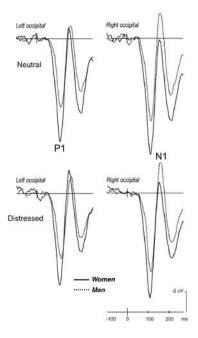


Fig. 3: ERPs medio-grandi registrati nei siti occipitali destro e sinistro in risposta a volti neutri e affettivi secondo il sesso del soggetto (donne = linea continua, uomini = linea tratteggiata).

Il contenuto emotivo delle espressioni facciali ha influenzato significativamente le ampiezze N1, come dimostrato dalla significatività del fattore "emozione" (F[1,38] = 6.91; p < 0.015) che indica risposte N1 più grandi ai volti angosciati (-3.22 μV, SE = 1.1) che ai volti neutri (-2.67 μ V, SE = 0.84).

La risposta N160 era diversamente lateralizzata negli uomini e nelle donne. Nel complesso (e indipendentemente dall'espressione facciale), le donne hanno esibito una risposta N1 di ampiezza comparabile sulle due aree visive (con una tendenza ad

essere più grande sulla LH), mentre N1 era significativamente lateralizzata sull'emisfero destro negli uomini (vedi Fig. 4) come dimostrato dall'interazione significativa di "genere X emisfero" (F[1,38] = 5,22; p < 0,03). Questo suggerisce una caratterizzazione funzionale della lateralizzazione emisferica negli uomini, che sarebbe legata più all'analisi delle proprietà strutturali dei volti e delle espressioni che al loro contenuto affettivo.

3. DISCUSSIONE

La risposta P1 era più grande e più precoce nelle donne che negli uomini, probabilmente suggerendo una preferenza femminile per il segnale visivo (volti di neonati). Questa ipotesi è supportata da un recente studio fMRI che mostra una più forte attivazione del giro fusiforme nelle donne (rispetto agli uomini) in risposta ai volti dei bambini (Platek et al., 2005). Nel nostro studio, sia P1 che N1 sono stati influenzati dal contenuto emotivo delle facce, più precoce (P110) e più grande (N160) in risposta alle facce angosciate rispetto alle facce neutre. Questi dati corrispondono alla letteratura disponibile che sostiene la nozione di effetti precoci di fattori emotivi (Batty et al., 2003; Halgren et al., 2000; Pizzagalli et al., 2002; Pourtois et al., 2005) e attenzionali (Zani et al., 1995; Sani et al., 2005; Fu et al., 2005) nelle prime fasi dell'elaborazione corticale visiva. [...]

Questo effetto potrebbe essere dovuto a fattori sensoriali o cognitivi. Poiché tutti gli stimoli erano volti, in questo esperimento l'asimmetria non può essere attribuita a un effetto generico dell'elaborazione dei volti. Infatti, la letteratura sul riconoscimento dei volti non supporta l'evidenza di una lateralizzazione a destra per la risposta P1, ma, piuttosto, viene spesso riportata una distribuzione bilaterale [...]. Inoltre, negli studi che coinvolgono compiti visuo-spaziali o di attenzione selettiva, la componente P1 è spesso descritta come più grande a destra rispetto ai siti laterali occipitali di sinistra sia per l'orientamento spaziale (ad esempio, Fu et al., 2005) che per l'elaborazione di configu-

razioni globali (ad esempio, Proverbio et al., 1996). Inoltre, P1 è sempre lateralizzato a destra in risposta a modelli a bassa frequenza spaziale anche in condizioni di visione passiva (Proverbio et al., 1996; Kenemans et al., 2000). Per queste ragioni, non possiamo discutere la lateralizzazione destra di P1 come indice di una dominanza emisferica per l'elaborazione dei volti.

D'altra parte, la componente N160 specifica del viso era chiaramente lateralizzata in modo diverso negli uomini e nelle donne del nostro studio. Infatti, è stato osservato un forte effetto di genere nella lateralizzazione emisferica della componente N1, sia nella latenza che nell'ampiezza della risposta cerebrale. Questa asimmetria emisferica negli uomini non era limitata all'elaborazione dei volti affettivi, ed era significativa in risposta sia ai volti neutri che a quelli angosciati (vedi mappe topografiche in Fig. 6, che mostrano la distribuzione della tensione del cuoio capelluto N1). Così, una dominanza emisferica destra è suggerita per l'elaborazione dei volti negli uomini ma non nelle donne. Questo può spiegare le molte incongruenze presenti nella letteratura ERP e di neuroimaging, che a volte predice un effetto bilaterale e altre volte una forte attività sul lato destro nelle regioni dedicate all'elaborazione dei volti. Queste conclusioni si basano spesso su una popolazione di genere misto, in cui uomini e donne non sono necessariamente rappresentati allo stesso modo [...].

I nostri risultati sono anche in linea con molti studi che mostrano differenze di genere nel grado di lateralizzazione dei processi cognitivi e affettivi. Dati considerevoli supportano una maggiore lateralizzazione emisferica negli uomini rispetto alle donne per compiti linguistici (Shaywitz et al., 1995) e per compiti spaziali (Rilea et al., 2004). Sono state trovate delle differenze di genere anche nella lateralizzazione dei processi visuo-spaziali come la rotazione mentale (Johnson et al., 2002) e i compiti di costruzione di oggetti (Rasmiou et al., 1997), in cui i maschi sono tipicamente dominanti nell'emisfero destro (RH) e le femmine con distribuzione bilaterale. I dati più rilevanti per il presente esperimento sono forniti da Bourne (2005), che ha esaminato la lateralizzazione dell'elaborazione delle emozioni facciali posi-

tive in un gruppo di 276 individui destrimani (138 maschi, 138 femmine). Ai soggetti è stato chiesto di osservare una serie di facce divise a metà tra un'espressione neutra e una positiva, alternativamente nel campo visivo sinistro o destro, e di decidere quale faccia ritenevano più felice. I risultati hanno mostrato che i maschi erano più fortemente lateralizzati delle donne nella percezione delle espressioni facciali, mostrando una più forte asimmetria percettiva a favore del campo visivo sinistro. Ci sono anche diversi studi che hanno trovato diversi gradi di lateralizzazione nella risposta cerebrale di uomini e donne agli stimoli emotivi (Lee et al., 2002; Kemp et al., 2004; Killgore et al., 2001; Wager et al., 2003): gli uomini tendono a dimostrare un funzionamento asimmetrico, e le donne un funzionamento bilaterale (Pardo et al., 1993).

4. CONCLUSIONE

Il nostro studio ha trovato un minor grado di lateralizzazione delle funzioni cerebrali legate all'elaborazione dei volti e delle espressioni nelle donne rispetto agli uomini. Inoltre, questi risultati sottolineano l'importanza di considerare il genere come fattore rilevante nello studio della lateralizzazione del cervello durante l'elaborazione del viso. Sotto questa luce, i nostri dati possono anche fornire una spiegazione delle incongruenze nella letteratura disponibile riguardo all'attività asimmetrica delle cortecce occipito-temporali destra e sinistra dedicate alla percezione dei volti durante l'elaborazione dell'identità, della struttura, della familiarità o del contenuto affettivo dei volti. [...]

3 - UNA META-ANALISI DELLE DIFFERENZE DI SESSO NELLA STRUTTURA DEL CERVELLO UMANO

Tratto e tradotto da

Proverbio, A.M., Brignone, V., Matarazzo, S. et al. Gender differences in hemispheric asymmetry for face processing. BMC Neurosci 7, 44 (2006).

https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-44

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

La prevalenza, l'età di insorgenza e la sintomatologia di molte condizioni neurologiche e psichiatriche differiscono sostanzialmente tra maschi e femmine (Bao e Swaab, 2010; Baron-Cohen et al., 2011; Central Brain Tumour Registry of the United States, 2012; Paus et al., 2008; Rutter et al., 2003). Tra gli esempi di condizioni maschili vi sono l'autismo, il disturbo da deficit di attenzione/iperattività, il disturbo del comportamento, il disturbo specifico del linguaggio, la sindrome di Tourette e la dislessia, mentre tra gli esempi di condizioni femminili vi sono la depressione, il disturbo d'ansia e l'anoressia nervosa (Bao e Swaab, 2010; Baron-Cohen et al., 2011; Rutter et al., 2003). I fattori che influenzano l'effetto asimmetrico che il sesso ha sullo sviluppo del cervello possono aiutarci a capire come e perché il cervello maschile e femminile differiscono nella loro predisposizione al rischio o alla resilienza a tali condizioni. Identificare dove e in che modo i cervelli maschili e femminili differiscono

aiuterà a fare chiarezza su questi fattori e sui meccanismi associati. I precedenti studi sul cervello intero e sulle regioni di interesse sulle differenze di sesso nel cervello umano in fase di sviluppo mostrano risultati contraddittori, che possono essere dovuti alle ridotte dimensioni del campione e/o alla variabilità della fascia di età del campione nei singoli studi, portando a risultati opposti o non significativi. Per riassumere le prove, riportiamo la prima meta-analisi della struttura cerebrale regionale complessiva e per voxel delle differenze di sesso nel cervello umano in sviluppo tipico e fornire un resoconto descrittivo degli studi che forniscono volumi complessivi divisi per categoria di età.

Comprendere l'influenza del sesso sul cervello in via di sviluppo può fornire informazioni su ciò che accade durante la crescita di condizioni psicopatologiche che sono asimmetriche tra i sessi. Le differenze di sesso nella struttura del cervello sono un prodotto dell'interazione di influenze biologiche e ambientali sullo sviluppo del cervello (McCarthy e Arnold, 2011). Gli studi sugli animali hanno dimostrato che gli ormoni (prenatali) (Arnold e Breedlove, 1985; Phoenix et al., 1959), i cromosomi sessuali (Arnold e Chen, 2009; De Vries et al., 2002), e il sistema immunitario (Lenz et al., 2013) hanno tutti un ruolo precoce nello sviluppo della differenziazione sessuale neurale. Inoltre, lo sviluppo del cervello è influenzato da fattori come l'espressione genica basata sul sesso (Kang et al., 2011), gli ormoni steroidei (Giedd et al., 2012), la programmazione della vita precoce, ad esempio per quanto riguarda l'alimentazione/la fame prenatale (DeLong, 1993; Heijmans et al., 2008), lo stress e le infezioni materne (Bale et al., 2010), e fattori postnatali come le prime cure del bambino (Center on the Developing Child, 2012; Cicchetti, 2013; Rutter et al., 2003).

La meta-analisi è un quadro statistico che riassume i temi trattati dalla letteratura esistente. All'interno di questo quadro la distorsione e la variabilità sono mappate e quantificate, in modo da costituire un quadro affidabile. La recente estensione della meta-analisi ai set di dati di imaging cerebrale ha identificato regioni chiave della struttura e della funzione che sono costante-

mente rilevate in una vasta gamma di disturbi psichiatrici (Etkin e Wager, 2007; Menzies et al., 2008; Valera et al., 2007). Tuttavia, anche se vari fenomeni differiscono in molte condizioni psichiatriche in funzione del sesso (Bao e Swaab, 2010; Baron-Cohen et al., 2011; Paus et al., 2008; Rutter et al., 2003), e le differenze di sesso nella funzione del cervello sono state sistematicamente esaminate nella popolazione con sviluppo tipico (Giedd et al, 2012; Sacher et al., 2013; Stevens e Hamann, 2012), che noi sappiamo non è stata condotta nessuna meta-analisi sulle differenze cerebrali strutturali globali o regionali basate su voxel tra maschi e femmine umane.

Nello studio attuale abbiamo effettuato due tipi di meta-analisi. In primo luogo, abbiamo esaminato le differenze di sesso nei volumi cerebrali complessivi. Poiché lo sviluppo e l'invecchiamento hanno una grande influenza sul volume cerebrale totale, abbiamo anche indagato se le diverse categorie di età fossero ben rappresentate nella letteratura, abbiamo fornito una descrizione del numero degli articoli, del numero di partecipanti totali e del volume medio ponderato di ogni volume compartimentale per ciascuna delle sei categorie di età. Successivamente, abbiamo condotto meta-analisi basate su cellule foci sulle differenze regionali tra maschi e femmine, una con studi basati su voxel di volume e una con studi basati su voxel di densità dei tessuti. Per le metaanalisi basate sui voxel è stata utilizzata la meta-analisi basata sulla regressione di processo gaussiano coordinata (GPR-CBMA), poiché questa nuova tecnica permette di ottenere risultati relativamente più accurati integrando le stime delle dimensioni degli effetti dai dati di partenza (Salimi-Khorshidi et al., 2011). Inoltre, la tecnica GPR-CBMA è anche vantaggiosa perché il suo output include effetti meta-analitici in entrambe le direzioni positive e negative, nonché una stima di modelli di magnitudo selettivi per i dati di origine (ovvero che riportano solo le foci significative), consegna immagini statistiche meta-analitiche chiare, e fornisce una mappa che rende l'idea della dimensione dell'effetto (cioè, T-e/o Z-stat) attraverso l'intero spazio intracranico.



2. MFTODI

2.1. RICERCA SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

La ricerca della letteratura è stata condotta secondo le linee guida PRISMA (Moher et al., 2009) per la segnalazione di metaanalisi e revisioni sistematiche. La ricerca, condotta in PubMed,
Web of Knowledge e Scopus, ha incluso articoli pubblicati tra
il 1990 e il gennaio 2013. I termini di ricerca utilizzati sono stati "brain" [cervello] AND (sex [sesso] OR gender [genere] OR sex
difference [differenza sessuale] OR gender difference [differenza di
genere]) AND (voxel* OR morphometry OR diffusion tensor imaging
OR magnetic resonance imaging OR DTI OR MRI OR VBM). I termini MeSH per "brain" e "sex difference" sono stati inclusi anche
nella ricerca PubMed.

Gli autori sono stati contattati se gli articoli non erano disponibili online e/o se c'era una domanda sui dati presentati nell'articolo (ad esempio, quando non erano indicati nell'articolo i parametri per la meta-analisi, come le informazioni sulla dimensione dell'effetto o le deviazioni standard). Sono stati inclusi in questa analisi solo gli articoli scritti in inglese. Il materiale inedito non è stato esplorato e sono state escluse le pubblicazioni che eseguivano analisi della regione di interesse. Le pubblicazioni sono state prima selezionate in base al titolo e poi importate in EndNote X4 per la selezione degli abstract. Dopo la selezione degli abstract, le pubblicazioni sono state controllate in base ai criteri di inclusione e gli elenchi di riferimento degli articoli inclusi sono stati controllati per trovare altri eventuali articoli.

2.2. CRITERI DI SEI EZIONE

Gli articoli sono stati inclusi nelle analisi dei volumi complessivi se hanno esplicitamente fornito (1) uno dei seguenti volumi cerebrali medi grezzi (non corretti per età, dimensioni corporee, ecc.) per maschi e femmine con sviluppo tipico: volu-

me intracranico (ICV [Intracranial Volume]), volume cerebrale totale (TBV [Total Brain Volume]), cervello (Cb [Cerebrum]), materia grigia (GM [Grey Matter]), materia bianca (WM [White Matter]), liquido cerebrospinale (CSF [Cerebrospinal Fluid]), o cervelletto (Cbl [Cerebellum]) e (2) deviazioni standard per questi volumi. Gli articoli sono stati inclusi nelle meta-analisi regionali basate sui voxel se hanno fornito (1) un'analisi esplicita basata sui voxel del cervello intero del volume cerebrale o della densità dei tessuti tra maschi e femmine con sviluppo tipico, (2) coordinate spaziali per i risultati importanti, e (3) statistiche o dimensioni degli effetti dei risultati chiave (p, r, F, T, o statistiche Z), presenti nella pubblicazione stessa o fornite dagli autori. I confronti tra sesso/genere negli studi che eseguono un'analisi del paziente vs. elemento di controllo sono stati inclusi solo se i risultati del confronto tra sesso/genere non si sovrapponevano spazialmente alle regioni che mostravano un'interazione sesso/genere per disturbo. Tutti gli studi inclusi sono stati controllati due volte per i criteri di inclusione da A.N.V.R. e J.S. o M-C.L.

2.3. ANALISI DEI DATI

2.3.1. Meta-analisi dei volumi complessivi

In una meta-analisi le differenze tra gli studi e l'omissione di alcuni studi possono falsare i risultati. Per esempio, se si trascurano gli studi con un risultato negativo o non significativo, forse a causa di bias di pubblicazione, si tenderà a sovrastimare gli effetti. È anche probabile che gli studi abbiano differenze nella popolazione usata come campione e nella conduzione dello studio. Questo porta all'eterogeneità tra gli studi nella meta-analisi e aumenta l'errore di campionamento. Le nostre meta-analisi sono state quindi sottoposte a un test di distorsione e di eterogeneità del campione, e sulla base di questi risultati è stato eseguito un modello a effetto casuale (RFX) o un modello a effetto fisso (FFX) (Higgins et al., 2009). In un FFX si presume che ci sia una sola dimensione dell'effetto reale e che le differenze tra gli studi

siano dovute all'errore di campionamento, mentre in un RFX si presume che l'effetto reale possa variare da studio a studio a causa delle differenze nella conduzione dello studio.

Il test Q di Cochran è il test standard per misurare l'eterogeneità tra gli studi (Huedo-Medina et al., 2006; Tsoi, 2011). Tuttavia, la statistica Q non fornisce informazioni sulla significatività dell'eterogeneità a differenza della statistica 12 (Huedo-Medina et al., 2006; Tsoi, 2011), che spiega quanta parte della variazione tra gli studi nell'analisi è dovuta a un'eterogeneità significativa e quanta al caso; una meta-analisi con un I2 pari a zero significa che tutta la variabilità delle stime delle dimensioni degli effetti degli studi è spiegata da errori di campionamento all'interno degli studi (Tsoi, 2011). Se è stata trovata un'eterogeneità significativa è stato utilizzato il modello RFX, altrimenti è stato applicato il modello FFX.

Al fine di fornire quanti più dettagli possibili sul pool di dati di partenza su cui si basa la nostra meta-analisi, sono stati generati diagrammi ad albero [forest plot] e diagrammi a imbuto [funnel plot] (Salimi-Khorshidi et al., 2009a; Wager et al., 2009). Un forest plot riporta un riassunto delle informazioni dei singoli studi che sono rientrati nella meta-analisi dei volumi complessivi. Sostanzialmente sono delle barre con un quadrato al centro che rappresenta la dimensione media dell'effetto; la lunghezza della barra rappresenta l'intervallo di confidenza al 95% per la media. Mostrano la quantità di variazione tra gli studi e una stima del risultato complessivo. Un funnel plot, d'altra parte, è un utile aiuto visivo che consente di osservare il bias di pubblicazione (così come l'eterogeneità) in revisioni sistematiche e meta-analisi. Quando si tracciano le dimensioni dell'effetto contro il suo errore standard, un funnel plot simmetrico significa che il set di dati "si comporta bene", e dove è improbabile un bias di pubblicazione. Un funnel blot asimmetrico indica una relazione tra la dimensione dell'effetto e la dimensione dello studio, che può essere dovuta a bias di pubblicazione o all'effetto di studi piccoli (cioè, una differenza sistematica tra studi più piccoli e più grandi).

2.3.2. Metanalisi regionale basata su coordinate

Abbiamo usato la meta-analisi basata sulla regressione di processo gaussiano (GPR-CBMA), uno strumento di recente sviluppo (Salimi-Khorshidi et al., 2011), per studiare le differenze regionali di sesso negli studi basati sui voxel di densità e volume dei tessuti. Tra le meta-analisi delle neuroimmagini, la meta-analisi basata sulle immagini (IBMA) prevede metodi basati su visualizzazioni statistiche complete e consente l'uso di modelli gerarchici a effetti misti (che tengono conto della diversa varianza intra-studio e della modellizzazione della variazione casuale inter-studio). Anche se l'IBMA ha dimostrato di essere più precisa (Salimi-Khorshidi et al., 2009b), i metodi CBMA sono diventati il metodo standard quando mancano delle immagini complete nello studio (Eickhoff et al., 2009; Salimi-Khorshidi et al., 2009a).

[...]

Controllo del tasso di falsa scoperta

Può essere una bella sfida trovare la soglia appropriata per le statistiche delle meta-analisi basate su voxel. Con un test eseguito per ogni voxel nell'immagine risultante, è necessaria una certa correzione delle soglie per controllare i tassi di errore complessivi. Però, le procedure standard per i test di ipotesi multiple (per esempio, Bonferroni), tendono a non essere abbastanza sensibili per essere utili in questo contesto, poiché verificano solo la possibilità di *eventuali* falsi positivi (Genovese et al., 2002).

Le procedure di controllo del tasso di falsa scoperta (FDR [False Discovery Rate]), d'altra parte, si applicano contemporaneamente a tutte le statistiche basate su voxel per determinare quali test dovrebbero essere considerati statisticamente significativi secondo la proporzione attesa delle ipotesi rifiutate che sono state falsamente rifiutate. Le procedure di controllo FDR esercitano un controllo meno rigoroso sulla falsa scoperta rispetto alle procedure FWER (family-wise error rate), che aumenta la potenza ma anche il tasso di errori di tipo I. Si noti che, poiché la soglia FDR è determinata dalla distribuzione del valore P osservato, si può adattare alla potenza di segnale nei dati (Nichols e Hayasaka, 2003). Il valore

q è definito come l'analogo FDR del *valore P*. Il *valore q* di un test di ipotesi individuale è il minimo di FDR per il quale il test può essere considerato significativo. In questo studio, i *valori di q* sono stimati sia per le immagini di attivazione che di disattivazione e tarati per controllare il FDR a livello di voxel, per esempio, al 5%.

3. RISULTATI

3.1. RICERCA DELLA LETTERATURA

La ricerca iniziale ha identificato 5600 possibili articoli dopo la rimozione dei duplicati. 5095 articoli sono stati esclusi dopo la selezione degli *abstract* perché non riportavano un confronto di sesso tra individui tipici. Sono stati trovati altri 25 articoli dopo aver consultato la bibliografia degli articoli inclusi. Sono stati identificati in totale 167 articoli dopo la selezione del testo completo. 126 studi invece hanno fornito i volumi totali e sono stati inclusi nell'analisi dei volumi complessivi [...].

La sovrapposizione del campione nello studio finale è stata risolta includendo solo gli studi che rispettavano i seguenti criteri ponderati: (1) se erano lo studio con il campione più grande (cioè escludendo gli studi con campioni più piccoli che facevano parte dello stesso studio); (2) se erano il primo studio che utilizzava quel campione specifico (a meno che uno studio successivo includesse quel campione in un campione complessivo più grande); (3) se erano uno studio che riportava un volume compartimentale diverso da uno studio con lo stesso campione. Per esempio il campione di Sachdev et al. (2008) include il campione di Maller et al. (2006) ed entrambi sono inclusi nella meta-analisi perché riportano volumi compartimentali diversi. Sachdev et al. (2008) riporta solo ICV, mentre Maller et al. (2006) riporta sia ICV che TBV. Tuttavia, poiché il campione di Sachdev et al.(2008) è più grande, le misure ICV di Sachdev et al. (2008) sono utilizzate nella meta-analisi e le misure ICV di Maller et al. (2006) sono escluse. Poiché Sachdev et al. (2008) non riportano la TBV, questa misura è inclusa nell'articolo di

INDICE

Maller et al. (2006). Gli articoli che hanno eseguito la morfometria basata sui voxel o sui tensori sono stati inclusi in una meta-analisi sulla densità del tessuto cerebrale (9 articoli) o sul volume del cervello (15 articoli). È stato incluso nella meta-analisi del volume basata sui voxel anche un altro articolo che forniva risultati a un'analisi della morfometria basata sui voxel del volume cerebrale del nostro gruppo (Lai et al., 2013), cosa che ha portato il totale degli articoli inclusi a 16 [...]. Per una panoramica completa della selezione dei dati, vedi Fig. 1.

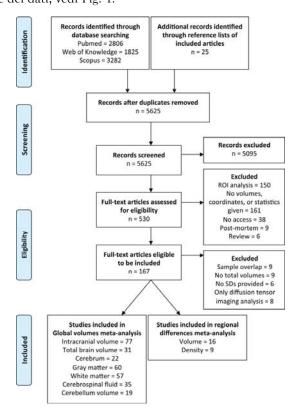


Fig.1: Diagramma di flusso basato sulla dichiarazione PRISMA (www.prisma-statement.org). [...]



3.2. DIFFERENZE DI SESSO NEI VOI UMI COMPLESSIVI

I volumi cerebrali compartimentali più spesso riportati negli articoli comprendono Cbl, CSF, GM, WM, Cb, TBV e ICV. Sono state condotte meta-analisi separate per ogni misurazione. Alcuni studi hanno fornito i volumi totali di più di un gruppo abbinato all'età o allo scanner, portando a una differenza per quanto riguarda le analisi nel numero di studi e nel numero di gruppi di soggetti (vedi Tabella 3).

Volume	aStudies	bGroups	N (Fc)	Tipo di analisi	Q	12	Risultato	II d	Differenza percentuale	Differenza media	CI 95%	p-Value
ICV	77	100	14,957 (48%)	FFX	62.3	0	M > F	3.03	12%	135.3	117.8-152.8	<10-6
TBV	31	40	2532 (50%)	RFX	92.8	57.9	M > F	2.1	10.8%	131	92.1-170.0	<10-6
Cb	22	24	1851 (54%)	FFX	12.5	0	M > F	3.35	9.8%	51.06	38.7-63.5	<10-6
GM	60	71	7934 (52%)	FFX	26.5	0	M > F	2.13	9.4%	56.51	44.2-68.9	<10-6
WM	57	69	7515 (52%)	FFX	39.9	0	M > F	2.06	12.9%	44.4	34.2-54.6	<10-6
CSF	35	45	4484 (50%)	FFX	15.5	0	M > F	1.21	11.5%	18.72	9.6-27.8	3.2 × 10-5*
Cbl	19	26	1842 (51%)	FFX	9.7	0	M > F	1.68	8.6%	7.78	4.2-11.4	1.4 × 10-5*

Abbreviazioni: Cb, cervello; Cbl, cervelletto; CSF, liquido cerebrospinale; F, femmine; FFX, modello a effetti fissi; GM, materia grigia; 12, indice 12; ICV, volume intracranico; N, numero di soggetti; Q, test Q di Cochran; RFX, modello a effetti casuali; TBV, volume totale del cervello; WM, materia bianca.

aNumero di studi che riportano i rispettivi volumi.

bNumero di gruppi di sesso corrispondente all'età nell'analisi (alcuni studi forniscono più di un campione).

cNumero di femmine in percentuale.

dValori riportati in mL.

Tabella 3: Risultati delle meta-analisi dei volumi complessivi.

[...]

I maschi hanno in media volumi assoluti complessivi più grandi (cioè non corretti per le dimensioni del corpo) in ogni categoria di volume [...], che vanno dall'8% al 13% di volume maggiore nei maschi. Le differenze di sesso sono in media più pronunciate nei volumi ICV e Cb. Si trovano degli effetti macroscopici anche per i volumi TBV, GM, WM, CSF e Cbl.

3.2.1. Ripartizione degli studi sul volume complessivo

Le differenze di sesso nei volumi cerebrali totali variano sostanzialmente in base all'età cronologica (Brain Development Cooperative Group, 2012; Koolschijn e Crone, 2013; Lenroot et al., 2007; Li et al., 2014; Pfefferbaum et al., 2013). Molti campioni degli studi presenti in questa meta-analisi coprono un ampio intervallo di età: alcuni vanno dalla nascita ai 18 anni o dai 18 ai 60 anni, mentre altri comprendono un'età da 1 a 80 anni. Solo alcuni riferiscono differenze di sesso nei volumi compartimentali per i diversi gruppi di età. Sfortunatamente, non tutti gli studi qui inclusi hanno riportato informazioni sulle interazioni sesso-età, quindi non è stato possibile indagare in modo metaanalitico questo aspetto. Piuttosto, abbiamo voluto studiare il cambiamento medio dei volumi compartimentali attraverso le fasce d'età come descrittivo di ogni effetto dell'età, cronologicamente. Tuttavia, quando gli studi sono stati suddivisi in diverse categorie di età, alcune categorie erano più rappresentate di altre, a seconda del volume compartimentale. Un confronto statistico tra categorie di età non era quindi possibile. Pertanto, presentiamo invece una panoramica descrittiva dello stato attuale della letteratura per quanto riguarda lo studio delle differenze di sesso nelle diverse categorie di età.

I dati sono stati suddivisi in sei categorie. La prima - neonati - include dati da neonati a bambini di 1 anno, la seconda - prima infanzia - copre bambini di 2-6 anni, la terza - tarda infanzia - include ragazzi di 7-17 anni, la quarta - maturi - è composta da persone di 18-59 anni, la quinta - senior - include individui di oltre 60

anni, e infine una sesta categoria – nel corso della vita [lifespan]-comprende studi con ampie fasce di età (che comprendono più di 2 delle categorie di età di cui sopra), ad esempio che passano dall'infanzia, metà adolescenza o primi vent'anni fino alla settima o ottava decade di vita (ad esempio, Courchesne et al, 2000; Good et al., 2001a; Hoogendam et al., 2012).

La Fig. 3 fornisce una panoramica descrittiva degli articoli che forniscono ICV (Fig. 3 a-c) e GM (Fig. 3d-f) [...] forniscono una panoramica di TBV, Cb, WM, CSF e Cbl rispettivamente. Come si può vedere dalle Fig. 3a,d e dalle Figure supplementari 14a-18a, la categoria di età 'matura' è meglio rappresentata con il numero di gran lunga maggiore di studi in tutti i volumi. Inoltre, le categorie "neonato" e "prima infanzia" sono a volte vuote, mostrando che questi gruppi di età e altri sono sottorappresentati in questa meta-analisi.

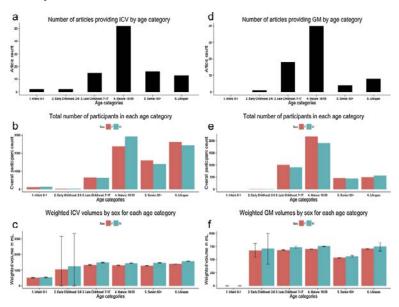


Fig. 3: Ripartizione per categorie di età per le relazioni che forniscono volume intracranico e volume di materia grigia. Tre grafici mostrano la ripartizione degli studi che esaminano il volume intracranico (ICV) e il volume della materia grigia (GM) nella letteratura corrente in sei categorie di età: "neonato" (0-1 anno), "prima infanzia" (2-6

anni), "tarda infanzia" (7-17 anni), "maturo" (18-59 anni), "senior" (60+ anni), e "nel corso della vita" (qualsiasi studio che copre più di 2 fasce di età): (a) il numero totale di articoli che forniscono ICV in ogni categoria di età; (b) la somma del numero totale di partecipanti maschi e femmine inclusi in quelle categorie di età; e (c) visualizza i volumi medi ponderati di ICV e le barre di errore ponderate per maschi e femmine in tutte le categorie di età. (d) Il numero totale di articoli che forniscono GM in ogni categoria di età; (e) la somma del numero totale di partecipanti maschi e femmine inclusi in quelle categorie di età; e (f) visualizza i volumi medi ponderati di GM e le barre di errore ponderate per maschi e femmine in tutte le categorie di età.

La Fig. 3 b,e [...] mostra la somma del numero totale di partecipanti maschi e femmine in tutti gli studi per ogni categoria di età. Da questo risulta ancora una volta che la categoria "matura" è meglio rappresentata, e a seconda del volume, le successive migliori rappresentazioni sono nelle categorie "tarda infanzia", "senior" e "nel corso della vita". Tuttavia, poiché il numero di studi in queste categorie è ancora molto più basso rispetto alla categoria di età "matura", ma il numero di partecipanti è ancora abbastanza alto, questo può suggerire dimensioni del campione più grandi negli studi che esaminano le differenze di sesso nelle categorie "tarda infanzia", "senior" e "nel corso della vita".

Infine, le Fig. 3 c,e [...] mostrano il volume ponderato e le barre di errore ponderate per ogni volume compartimentale per sesso. Da questi grafici è evidente che la dimensione delle barre di errore dipende significativamente dal numero di studi e di soggetti in ogni categoria di età. Quando si tiene conto del numero molto diverso di articoli e soggetti in ogni fascia d'età, non sarebbe statisticamente valido confrontare i volumi tra le diverse categorie d'età. Inoltre, questi grafici indicano che i risultati meta-analitici del volume complessivo possono essere sbilanciati verso le differenze di sesso presenti nella fascia "matura", di età 18-45 anni.

3.3. DIFFERENZE REGIONALI DI SESSO NEL VOLUME E NELLA DENSITÀ DEI TESSUTI

[...]

Le informazioni sulle differenze di gruppo per la localizzazione (coordinate x, y, z nel Montreal Neurological Institute (MNI)

o negli spazi anatomici di Talairach) e le informazioni sulle dimensioni dell'effetto (valori P, d di Cohen, r di Pearson, f2-, T-, o Z-statistiche) sono state raccolte per tutti i punti di dati riportati (o foci) degli studi di origine. Le statistiche riportate sono state convertite in statistiche Z e le coordinate sono state trasformate nello spazio MNI quando necessario. [...] Per le immagini riassuntive meta-analitiche non corrette e le immagini corrette con FDR dei risultati chiave, vedere la Fig. 4 per il volume e la Fig. 5 per la densità.

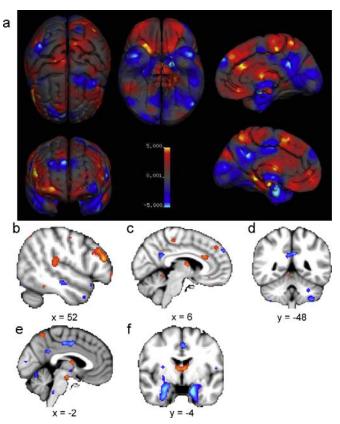


Fig. 4: differenze regionali di sesso basate su voxel nel volume della materia grigia. Femmina > Maschio in rosso, e Maschio > Femmina è in blu. Pannello a, reso panoramica

delle differenze di sesso regionale non corretto per il volume della materia grigia. Tutti gli altri pannelli sono stati impostati con soglia FDR a q < 0.01. Pannelli bf visualizzare le aree di maggiore volume nelle femmine (rosso) tra cui (b) la destra inferiore e medio giro frontale, pars triangularis e planum temporale; (c) talamo e destro giro cingolato anteriore, e (f) talamo destro e sinistro; e aree di maggior volume nei maschi (blu), tra cui (c) il giro cingolato anteriore; (d) giro cingolato posteriore bilaterale e precuneo e cervelletto sinistro; (e) giro cingolato anteriore e posteriore; e (f) amigdalae sinistra e destra, ippocampi e giro paraippocampale.

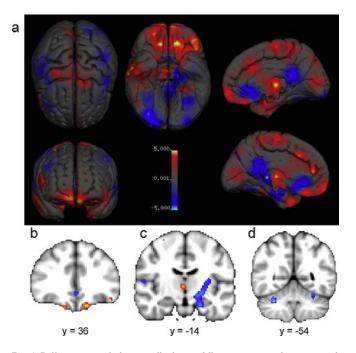


Fig. 5: Differenze regionali di sesso nella densità della materia grigia, basate su voxel. Femmina > Maschio in rosso, e Maschio > Femmina in blu. Pannello a, resa panoramica delle differenze di sesso regionale non corretta per concentrazione di materia grigia. Tutti gli altri pannelli sono stati impostati con soglia di FDR q <0.05. Pannelli be visualizzare le aree di maggiore volume nelle femmine (rosso) in (b) polo frontale e (c) talamo destro; e nei maschi (blu) tra cui (c) sinistra amigdala, ippocampo, corteccia insulare e putamen; (d) destra e sinistra cervelletto VI lobo.

[...]

Tutti i 16 studi inclusi nella meta-analisi basata sul volume voxel comprendevano un confronto tra gruppi di volume GM,

OOKECM TOTIBNALN 2 - MEDICINA DIGENERE - DALLA NELIRORIOLOGIA AD LIN NITOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUS

mostrando un totale di 264 foci GM. Solo 4 studi hanno eseguito un confronto del volume WM, con un totale di 30 foci WM. Poiché 30 punti di dati non sono sufficientemente densi dal punto di vista spaziale per eseguire una meta-analisi, attualmente è possibile solo una meta-analisi basata sulle coordinate del volume GM. I 16 studi hanno fornito un totale di 2186 cervelli (49% femminile) di età compresa tra 7 e 80 anni. Poiché una correzione FDR a livello di voxel q = 0.05 ha dato risultati spaziali diffusi, abbiamo optato per una correzione più rigorosa per catturare le differenze di gruppo più affidabili. Il *valore di* soglia Z (FDR q = 0.01) era 3.428 per il contrasto maschio > femmina e 3.616 per il contrasto femmina > maschio [...]

In media, i maschi hanno un maggiore volume di materia grigia nelle amigdale bilaterali, ippocampi, giri paraippocampali anteriori, giri cingolati posteriori, precuneo, putamen e poli temporali, aree nei giri cingolati posteriori e anteriori di sinistra, e aree nel cervelletto bilaterali VIIb, VIIIa e lobi Crus I, VI sinistra e lobi Crus II destra. Le femmine in media hanno un volume maggiore al polo frontale destro, ai giri frontali inferiore e medio, alla pars triangularis, all'opercolo planum temporale/parietale, al giro cingolato anteriore, alla corteccia insulare e al giro di Heschl; ai talami e al precuneo bilaterali; al giro paraippocampale sinistro e alla corteccia occipitale laterale (divisione superiore).

Otto dei nove studi (otto dei dieci gruppi abbinati per età) che indagano le differenze di sesso basate sui voxel nella densità del tessuto cerebrale hanno eseguito un'analisi GM, con un totale di 86 foci riportate. Solo tre hanno eseguito un'analisi della densità WM con un totale di 13 foci, scoraggiando ancora una volta una meta-analisi. Gli otto studi hanno fornito un numero totale di 741 cervelli (53% femminile), di età compresa tra 10 e 81 anni. I risultati sono riportati (con FDR q = 0.05). I valori Z erano 3.247 per il contrasto maschio > femmina e 3.445 per il contrasto femmina > maschio, [...]. Le aree di maggiore densità GM nei maschi rispetto alle femmine includevano l'amigdala sinistra, l'ippocampo, la corteccia insulare, il pallido, il putamen,

il claustro e un'area nel VI lobo destro del cervelletto. Il polo frontale sinistro ha una densità di tessuto GM significativamente più alta nelle femmine rispetto ai maschi.

4. DISCUSSIONE

Questa meta-analisi ha raccolto e valutato la letteratura attuale riguardante le differenze di sesso nella morfologia del cervello umano. Il nostro primo obiettivo è stato quello di esaminare in che modo e dove i cervelli maschili e femminili in sviluppo differiscono, a livello tipico. Inoltre abbiamo valutato la domanda: se il cervello maschile e quello femminile differiscono, tali aree di differenze si sovrappongono con aree comunemente implicate in condizioni psichiatriche? Abbiamo scoperto che in una vasta gamma di età, dai neonati agli individui di oltre 80 anni, le differenze nei volumi cerebrali complessivi tra maschi e femmine sono molte. In media i maschi hanno volumi assoluti ICV (12%), TBV (11%), Cb (10%), GM (9%), WM (13%), CSF (11.5%) e Cbl (9%) più grandi delle femmine. Inoltre, la categoria di età "matura" (18-59 anni) è meglio rappresentata con il numero di gran lunga maggiore di studi su tutti i volumi e può quindi aver alterato i risultati meta-analitici.

A livello regionale, i maschi hanno in media volumi maggiori e densità di tessuto più elevate nell'amigdala sinistra, nell'ippocampo, nella corteccia insulare, nel putamen; densità maggiori nel VI lobo destro del cervelletto e nel claustro sinistro; volumi più grandi nei giri paraippocampali anteriori bilaterali, nei giri cingolati posteriori, nel precuneo, nei poli temporali e nel cervelletto, nelle aree dei giri cingolati posteriori e anteriori di sinistra e nell'amigdala, ippocampo e putamen di destra. Le femmine hanno in media una maggiore densità nel polo frontale sinistro, e maggiori volumi nel polo frontale destro, nei giri frontali inferiore e medio, nella pars triangularis, nel planum temporale/parietale, nel giro cingolato anteriore, nella corteccia insulare e nel giro di Heschl; nei talami bilaterali e nel precuneo; nel giro

paraippocampale sinistro e nella corteccia occipitale laterale (divisione superiore).

I risultati delle analisi del volume regionale e della densità comprendono principalmente aree che fanno parte del sistema limbico e del linguaggio. Inoltre, indicano anche una potenziale asimmetria laterale nelle differenze di sesso. Gli aumenti di volume nei maschi sono principalmente nelle aree limbiche bilaterali e nel giro cingolato posteriore sinistro, mentre le densità più elevate sono per lo più limitate al lato sinistro del sistema limbico. D'altra parte, i volumi maggiori nelle femmine erano più pronunciati nelle aree dell'emisfero destro legate al linguaggio, oltre a diverse strutture limbiche come la corteccia insulare destra e il giro cingolato anteriore. Nonostante questa apparente differenza di sesso nei modelli di lateralizzazione, purtroppo non è stato possibile esaminare statisticamente e direttamente le differenze di sesso in asimmetria in questa meta-analisi, a causa del numero limitato di articoli che eseguono un'analisi di asimmetria basata su voxel. La letteratura esistente che effettua un'analisi delle regioni di interesse (Chiarello et al., 2009; Sommer et al., 2008) ha fornito un'ulteriore trattazione di questo problema. Date le grandi implicazioni evolutive e neurobiologiche nelle differenze di sesso e nella lateralizzazione del cervello, gli studi futuri sulle differenze di sesso nella neuroanatomia umana dovrebbero indagare i modelli di asimmetria in un contesto di cervello intero (Crow et al., 2013; Good et al., 2001b; Fan et al., 2010).

4.1. SVILUPPO DEL CERVELLO

Studi recenti hanno mostrato diverse traiettorie di sviluppo per i volumi regionali così come per i volumi compartimentali (Brain Development Cooperative Group, 2012; Good et al., 2001b; Koolschijn e Crone, 2013; Lenroot et al., 2007; Li et al., 2014; Pfefferbaum et al., 2013). Gli studi longitudinali su strutture neuroanatomiche specifiche di solito mostrano come il sesso e l'età, ma non necessariamente l'interazione tra sesso ed età, abbiano effetto sui percorsi per la maggior parte delle stesse

strutture che in questa meta-analisi abbiamo notato come differenti tra maschi e femmine (ad es, l'amigdala, l'ippocampo, il putamen, il precuneo e il talamo) in età adulta (Li et al., 2014) e durante l'adolescenza (Brain Development Cooperative Group, 2012; Koolschijn e Crone, 2013; Lenroot et al., 2007).

Nel nostro studio riconosciamo i limiti della letteratura esistente nel fornire un resoconto descrittivo per i volumi complessivi attraverso sei categorie di età. Non siamo stati in grado di eseguire test statistici per confrontare le differenze di volume tra gruppi di età a causa delle dimensioni eterogenee dei campioni: la Fig. 3 e le Figure supplementari 14-18 mostrano una distorsione nel numero di studi che considerano le differenze di sesso nelle categorie di età "mature", 18-45 anni. La ricerca futura dovrebbe studiare le differenze di sesso in altre categorie di età separatamente e, cosa più importante, attraverso il tempo, utilizzando disegni longitudinali per fornire una migliore comprensione dello sviluppo dei volumi cerebrali totali nel corso della vita.

4.2. POTENZIALI IMPLICAZIONI PER LA COMPRENSIONE DEI DISTURBI NEUROPSICHIATRICI

I risultati di questo studio possono servire come base per studi futuri, perché forniscono norme differenziate per sesso del volume del cervello e informazioni sulla densità. Lo studio delle differenze di sesso nei volumi cerebrali regionali e complessivi potrebbe anche fornire indizi su come i meccanismi biologici, ambientali e di interazione gene-ambiente associati alla differenziazione sessuale modellano lo sviluppo del cervello. Studi precedenti hanno trovato correlazioni significative di ormoni riguardo alle differenze sessuali regionali e complessive nel volume del cervello dei bambini (Lombardo et al., 2012), degli adolescenti (Herting et al., 2012; Paus et al., 2010; Witte et al., 2010) e degli adulti (Lentini et al., 2013; Pletzer et al., 2010). Le influenze genetiche, come la variazione del numero di ripetizioni CAG nel gene del recettore degli androgeni (Raznahan et al., 2010) e l'espressione genica in base al sesso (Hawrylycz et al., 2012; Kang et al., 2011), hanno

OOVECNA TOLIDANAL N. 2 - MEDICINA DI GENEDE - DALLA NELIDODIOLOGIA AD LIN NILOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUI

anche un impatto sullo sviluppo del cervello (corticale). Inoltre, le influenze ambientali come il peso alla nascita (Raznahan et al., 2012) e gli effetti della nutrizione prenatale, che può influenzare la metilazione del DNA dei fattori di crescita insulino-simili (Heijmans et al., 2008), influenzano lo anche lo sviluppo generale (del cervello) (Hansen-Pupp et al., 2011).

La maggior parte delle regioni che mostrano differenze di sesso in guesta meta-analisi mostrano anche differenze strutturali tra gli individui con sviluppo tipico e gli individui con problemi neuropsichiatrici (aree del sistema limbico, ad esempio, amigdala, ippocampo e insula) come l'autismo (Beacher et al., 2012; Cauda et al., 2011; Lai et al, 2013), la depressione (Bora et al., 2012), la schizofrenia (Shepherd et al., 2012) e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (Etkin e Wager, 2007), il che fornisce alcune basi per ipotizzare che i fattori che guidano lo sviluppo delle tipiche differenze di sesso potrebbero anche giocare un ruolo nell'emergere di questi disturbi neuropsichiatrici. La maggior parte di questi disturbi sono neurosviluppati e la loro prevalenza può cambiare nel corso dei periodi di sviluppo. Per esempio, l'autismo ha una prevalenza maschile fin dall'infanzia, oppure la prevalenza più alta e l'età di insorgenza più precoce per la schizofrenia sono riportate per i maschi, mentre per la depressione e il disturbo d'ansia la prevalenza raddoppia nelle ragazze durante l'adolescenza (Rutter et al., 2003). Da ciò si potrebbe ipotizzare che meccanismi di differenziazione sessuale possano essere coinvolti nel neurosviluppo degli individui che sviluppano questi disturbi psichiatrici. Pertanto, la ricerca che indaga le differenze nella struttura del cervello nei disturbi psichiatrici che sono asimmetricamente influenzati dal sesso dovrebbe stratificare i campioni per sesso ed eseguire all'interno del sesso confronti caso-controllo.

Da un altro punto di vista, la stratificazione per sesso può anche essere importante per gli studi che misurano il flusso sanguigno cerebrale regionale (rCBF), come negli studi di tomografia a emissione di positroni (PET), poiché il volume di distribuzione delle dimensioni dell'area di interesse può essere diverso per i

maschi e le femmine. Sebbene le differenze di sesso nella funzione cerebrale siano state precedentemente mostrate e riviste (Sacher et al., 2013; Stevens e Hamann, 2012), il legame tra funzione e struttura è ancora poco esplorato; da queste meta-analisi non è possibile fare previsioni su come la struttura possa influenzare la fisiologia o il comportamento.

4.3. LIMITAZIONI

Devono essere riconosciute diverse limitazioni dovute alla dimensione del campione delle meta-analisi e ai parametri dei singoli studi. In primo luogo, le analisi del volume totale sono state tutte eseguite su volumi cerebrali assoluti. La maggior parte degli studi riporta volumi assoluti invece che valori aggiustati per peso e/o altezza. Le analisi del volume totale sono quindi una fotografia della letteratura esistente. Poiché si potrebbe ancora discutere su quali siano le implicazioni delle dimensioni del cervello "aggiustate" per il peso corporeo e/o l'altezza, e se il peso corporeo e/o l'altezza (i maschi sono in media più alti delle femmine) influenzino le dimensioni del cervello, i presenti risultati dovrebbero essere interpretati come un report della letteratura. Gli studi futuri dovrebbero anche i volumi cerebrali aggiustati per il peso e l'altezza oltre ai volumi assoluti.

In secondo luogo, riconosciamo che non può essere fatta nessuna inferenza statistica definitiva dalle analisi per categorie di età a causa di (1) dimensioni del campione troppo piccole per eseguire meta-analisi di volume in ogni categoria di età e (2) età eterogenea delle categorie (ad esempio, la categoria "matura" si estende su oltre 42 anni). Questo riflette la limitazione della letteratura attuale. La struttura di follow-up longitudinale è l'unico modo per affrontare adeguatamente lo sviluppo del cervello nell'arco della vita, dopo che si è compreso il ruolo delle differenze di sesso.

In terzo luogo, nella letteratura esistente non è sempre chiaro se i singoli studi includano il cervelletto e/o il tronco cerebrale nella loro analisi. Anche se sono state trovate differenze signifi-

cative di sesso nel volume del cervelletto e quindi le differenze di sesso possono ancora essere presenti, questa incongruenza nella letteratura potrebbe influenzare i risultati sui volumi totali di materia bianca o grigia.

Infine, anche se GPR-CMBA tiene conto dell'eterogeneità tra gli studi, la variazione di *smoothing*, la dimensione del campione e le covariate nei modelli statistici possono influenzare le analisi morfometriche basate sui voxel (Barnes et al., 2010; Shen e Sterr, 2013) e agire come fonti importanti di rumore statistico.

4.4. CONCLUSIONE E RICERCA FUTURA

In sintesi, questo studio fornisce la prima meta-analisi delle differenze di sesso nei volumi cerebrali complessivi e regionali e nelle densità dei tessuti cerebrali regionali. La ricerca futura dovrebbe verificare se le differenze di sesso nella struttura del cervello sono alla base di diverse percentuali sessuali nei disturbi neurologici e psichiatrici e se le aree cerebrali colpite in tali disturbi sono la causa di meccanismi fisiologici associati allo sviluppo di differenze di sesso tipiche. Per esempio, alcuni studi recenti mostrano che le differenze di sesso nel trascrittoma cerebrale adulto (Hawrylycz et al., 2012) e in via di sviluppo (Kang et al., 2011) potrebbero essere analizzate insieme alla neuroanatomia, per studiare se le strutture cerebrali sessualmente differenziate siano guidate da differenze nel trascrittoma cerebrale, dal cromosoma sessuale e/o da effetti ambientali.

[...]

4 - NEUROSCIENZE E SESSO/GENERE: GUARDANDO INDIETRO E AVANTI

Tratto e tradotto da



Hines M. (2020). Neuroscience and Sex/Gender: Looking
Back and Forward. The Journal of neuroscience: the official journal of the
Society for Neuroscience, 40(1), 37–43.

https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0750-19.2019

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

La Society for Neuroscience è stata fondata nel 1969, durante un periodo di grandi cambiamenti, non ultimo nel ruolo degli uomini e delle donne nella società. Fin dall'inizio, le neuroscienze erano interessate a questi cambiamenti e, più in generale, alle cause della variabilità del comportamento legato al sesso.

Phoenix et al. (1959) riportarono che il trattamento di cavie gravide con testosterone mascolinizzava il comportamento riproduttivo della loro prole femminile. Hanno chiamato "effetti organizzativi" queste influenze precoci del testosterone sul comportamento successivo, suggerendo che, durante il primo sviluppo, il testosterone aveva influenzato l'organizzazione del cervello. Hanno anche contrapposto queste influenze durature e organizzative a quelle che hanno chiamato "influenze attivatorie" degli ormoni in età adulta: effetti che sono aumentati e diminuiti con l'aumentare e il diminuire delle concentrazioni ormonali. Hanno ipotizzato che gli effetti organizzativi del testosterone sul cervello fossero probabilmente difficili da rilevare,

in quanto "riflessi nella funzione piuttosto che nella struttura visibile" (Phoenix et al., 1959, p 381).

Successivamente, tuttavia, i ricercatori hanno identificato differenze di sesso nella struttura del cervello dei roditori che erano anche influenzate dal testosterone durante il primo sviluppo. Per esempio, si è scoperto che i ratti femmina hanno più sinapsi non amigdaloidi sulle spine dendritiche nell'area preottica (POA [PreOptic Area]) rispetto ai ratti maschi, e il trattamento di animali femmina con testosterone durante lo sviluppo precoce ha ridotto il numero di spine, mentre gli animali maschi castrati alla nascita le hanno aumentate (Raisman e Field, 1973).

Poco dopo, i ricercatori hanno trovato importanti differenze di sesso nel cervello dei canarini e dei fringuelli zebrati, delle specie in cui i maschi cantano e le femmine no (Nottebohm e Arnold, 1976). I volumi di tre nuclei cerebrali noti per essere coinvolti nel canto erano più grandi nei maschi che nelle femmine. Una quarta regione era più sviluppata nei canarini maschi che nelle femmine e, sebbene ben sviluppata nei fringuelli zebrati maschi, non era distinguibile nelle femmine.

Ne sono seguiti diversi report di differenze volumetriche tra i sessi nel cervello dei roditori. Il primo, e forse il più noto, è nella POA del cervello di ratto (Gorski et al., 1978, 1980). Questa regione, detta nucleo sessualmente dimorfo (SDN [Sexually Dimorphic Nucleus]) della POA (SDN-POA), è diverse volte più grande nei ratti maschi che nelle femmine, e la differenza di sesso è così evidente che può essere vista a occhio nudo nelle sezioni colorate con Nissl. Si è anche scoperto che il testosterone influenza lo sviluppo della SDN-POA. Trattando le femmine con testosterone all'inizio della vita è aumentato il volume della SDN-POA, e rimuovendo il testosterone dai maschi lo si è ridotto (Jacobson et al., 1981; Dohler et al., 1984). Delle ricerche successive hanno identificato simili differenze di sesso e influenze ormonali nella POA di altre specie, compresi gerbilli, furetti, porcellini d'India. pecore e macachi rhesus (Commins e Yahr, 1984; Hines et al., 1985; Tobet et al., 1986; Byne, 1998; Roselli et al, 2004), così come in altre regioni cerebrali, comprese le regioni incapsulate e

mediali anteriori del nucleo del letto della stria terminalis (BST [Bed Nucleus of the Stria Terminalis]), la regione posterodorsale dell'amigdala mediale, e le regioni anteroventrali e parastriali della POA (Murakami e Arai, 1989; del Abril et al., 1990; Hines et al., 1992; McCarthy et al., 1993; Sanchis-Segura et al., 2019). Queste differenze di sesso sono anche influenzate dalle manipolazioni precoci del testosterone (Hines, 2004). Inoltre tra le pecore, animali di particolare interesse perché circa l'8% degli arieti preferisce partner sessuali maschili, il volume della SDN-POA è stato trovato più grande negli arieti che preferiscono partner femminili rispetto agli arieti che preferiscono partner maschili (Roselli et al., 2004).

Questi report di macroscopiche differenze di sesso nella struttura del cervello erano entusiasmanti, in parte, perché promettevano la futura identificazione dei meccanismi alla base delle influenze durature dell'esposizione precoce al testosterone sul cervello. La ricerca successiva è tornata su guesta promessa. Per esempio, si è scoperto che il testosterone e i suoi metaboliti influenzano la sopravvivenza delle cellule e la crescita dei neuriti (Hines, 2004). Delle ricerche più recenti hanno documentato una serie di meccanismi molecolari coinvolti in questi cambiamenti strutturali che differiscono da una regione del cervello all'altra (McCarthy et al., 2015). Questa varietà e specificità regionale hanno portato alla conclusione che è improbabile che il cervello sia maschile o femminile in modo uniforme (Joel e McCarthy, 2016).

I test sui roditori suggeriscono anche che l'esperienza può influenzare la struttura del cervello e che queste influenze possono interagire con il sesso. Per esempio, i ratti allevati in ambienti complessi, con compagni di gabbia e oggetti che vengono cambiati ogni giorno, mostrano diversi modelli neurali di differenze di sesso rispetto a quelli allevati in ambienti semplici, senza compagni di gabbia e senza oggetti. I ratti femmina allevati in ambienti complessi, ma non quelli allevati in ambienti semplici, hanno più assoni mielinizzati nel quinto posteriore del corpo calloso rispetto ai maschi (Juraska e Kopcik, 1988). È dimostrato

che simili manipolazioni ambientali influenzino i modelli di differenze di sesso nella crescita dendritica dell'ippocampo e anche della corteccia visiva (Juraska, 1991, 1998). Studi più recenti hanno scoperto che lo stress può cambiare i modelli delle differenze di sesso nella densità delle spine e nella densità dei recettori dei cannabinoidi nell'ippocampo del cervello dei roditori (Shors et al., 2001; Reich et al., 2009).

Anche se le prime concezioni delle influenze ormonali sulle differenze di sesso nel cervello dei roditori presupponevano che il testosterone influenzasse la struttura del cervello solo molto presto nella vita, ora sappiamo che la struttura del cervello può cambiare più tardi nella vita in misura molto maggiore di quanto si pensasse nel 1969. Oltre ai cambiamenti nella mielinizzazione, nella crescita dendritica, nella densità delle spine e nella densità dei recettori dei cannabinoidi (come menzionato sopra) la neurogenesi e la gliogenesi continuano in età adulta in alcune regioni del cervello (Frisen, 2016) e si è scoperto che gli ormoni puberali fanno nascere nuove cellule, compresi i neuroni, nella SDN-POA e in altre regioni del cervello che mostrano differenze di sesso nei ratti (Ahmed et al., 2008). La pubertà sembra essere un ulteriore periodo in cui gli steroidi gonadici influenzano il comportamento sessuale in modo critico nei roditori (Schulz e Sisk, 2016).

2. TRADURRE LA RICERCA DAI MAMMIFERI NON UMANI AGLI ESSERI UMANI

Le influenze del testosterone sulla struttura del cervello e sul comportamento successivo si verificano durante periodi critici dello sviluppo. Di conseguenza, il testosterone deve essere presente durante una particolare finestra di sviluppo per avere i suoi effetti, e gli effetti persistono dopo che l'ormone se n'è andato. Nei mammiferi, i periodi critici corrispondono ai tempi in cui il testosterone è più alto negli animali maschio che in quelli femmina. Questi periodi iniziano in fase prenatale, quando il gene SRY sul cromosoma Y fa sì che le gonadi si differenzino in testi-

coli, che iniziano a produrre testosterone. Negli esseri umani, i testicoli fetali diventano attivi circa alla settima settimana di gestazione, e il testosterone è marcatamente più alto nei feti maschi che in quelli femmina da circa le settimane gestazionali 8-16 o 24 (Smail et al., 1981). Dopo la nascita, c'è una seconda ondata di testosterone che è più grande nei maschi che nelle femmine, in particolare dalle settimane 4-12 dopo la nascita (Fig. 1) (Forest et al., 1973; Kuiri-Hanninen et al., 2011). Questi due periodi sono i presunti periodi critici in cui il testosterone potrebbe influenzare lo sviluppo delle differenze di sesso nel cervello e nel comportamento umano.

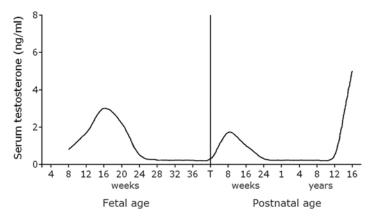


Fig. 1: Concentrazioni di testosterone nel siero nei ragazzi dal concepimento alla pubertà.

I comportamenti che sono influenzati dall'esposizione precoce al testosterone nei mammiferi non umani includono comportamenti riproduttivi, così come altri comportamenti che differiscono in media per gli animali maschi e femmine. Per esempio, i ratti maschi e femmine differiscono in media nel gioco giovanile di tipo sessuale, nell'aggressività fisica, nel comportamento genitoriale e nelle prestazioni nei labirinti spaziali, e tutti questi comportamenti sono stati trovati influenzati da manipolazioni precoci di testosterone (Hines, 2004). Allo stesso modo, la prole femminile di macachi rhesus che sono state trattate con testoste-

rone durante la gravidanza mostrano modelli di gioco giovanile più tipicamente maschili, così come vale per i comportamenti riproduttivi (Wallen, 2005).

Poiché l'esposizione precoce al testosterone influenza le caratteristiche che mostrano differenze di sesso, era importante identificare i comportamenti umani che differiscono in base al sesso. Era anche importante determinare l'entità delle differenze, perché delle differenze più grandi potrebbero mostrare maggiormente gli effetti dell'esposizione al testosterone rispetto alle differenze più piccole. La metrica tipicamente usata per le dimensioni è la d di Cohen, cioè la differenza tra i valori medi per i maschi e le femmine divisa per la SD (Cohen, 1988). Convenzionalmente, dei valori d di circa 0,2 sono considerati piccoli, quelli di 0,5 medi e quelli di 0,8 grandi. Decenni di ricerche, spesso utilizzando tecniche meta-analitiche che permettono di combinare i risultati di numerosi studi per ottenere stime affidabili delle dimensioni degli effetti, suggeriscono che la maggior parte delle differenze di sesso nel comportamento umano/psicologia sono da piccole a trascurabili (Hyde, 2005). Tuttavia, sono state documentate grandi differenze di sesso nel comportamento umano (d \geq 0,8) per alcune caratteristiche. Si parla di punteggi su alcune misure specifiche di empatia (più alti nelle femmine), aggressività fisica e dominanza sociale, e per le prestazioni su uno specifico compito di rotazione mentale 3D (tutti e tre più alti nei maschi). Le dimensioni di queste differenze di sesso, in unità SD (d) (Cohen, 1988) sono mostrate nella Figura 2. Questa figura mostra anche la dimensione della differenza di sesso in altezza (d = 2.0), fornendo un comparatore che ci è familiare. Anche se queste differenze sono alte per gli standard di Cohen, sono solo circa la metà della differenza di sesso in altezza.

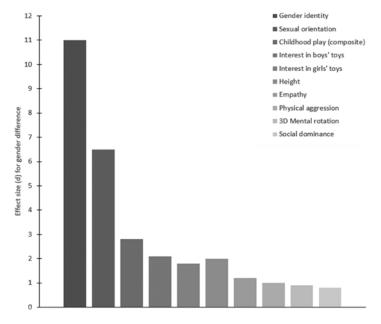


Fig. 2: Valori di dimensione dell'effetto (d) per comportamenti/caratteri psicologici umani che mostrano grandi differenze di sesso. La dimensione dell'effetto per la differenza di sesso nell'altezza (d = 2.0) è inclusa come comparatore che ci è familiare.

La Figura 2 mostra anche le dimensioni dell'effetto per altri comportamenti che mostrano differenze di sesso altrettanto grandi, o più grandi, di quelle nell'altezza. Per esempio, uno studio di popolazione che utilizzava un questionario per misurare il gioco di genere dei bambini ha trovato una differenza di sesso di d = 2,8 (Hines et al., 2002; Golombok et al., 2008). Anche le preferenze dei bambini per i giocattoli in base al sesso (ad esempio, per le bambole rispetto ai veicoli) mostrano grandi differenze di sesso ($d \ge 1,8$). Inoltre, l'orientamento sessuale e l'identità di genere mostrano grandi differenze di sesso, con i maschi più interessati a partner sessuali femminili e più propensi a identificarsi come uomini o ragazzi, rispetto alle femmine. Entrambe queste differenze di sesso sono molto grandi (d > 6,0 e d > 10,0, rispettivamente) (Hines, 2015).

Tutte e tre le caratteristiche psicologiche/comportamentali umane che mostrano differenze di sesso particolarmente grandi (gioco infantile di tipo sessuale, orientamento sessuale e identità di genere) sono state trovate in relazione all'esposizione precoce al testosterone. Il gioco di tipo sessuale è stato studiato più estesamente di qualsiasi altro comportamento umano in questo contesto, e almeno 10 gruppi di ricerca indipendenti hanno riportato un legame con l'esposizione prenatale al testosterone (Hines, 2015). Per esempio, le ragazze con classica iperplasia surrenale congenita (CAH [Congenital Adrenal Hyperplasia]), un disordine genetico, hanno un'elevata esposizione al testosterone prenatale, e sono costantemente mostravano un aumento del gioco atipico maschile e una riduzione di quello femminile. Questi risultati sono stati riportati in studi che hanno osservato le scelte dei giocattoli in una sala giochi e in studi che hanno utilizzato questionari o interviste. Abbiamo gli stessi risultati anche in studi che hanno utilizzato parenti femmine non affette come controllo e in studi che hanno utilizzato controlli abbinati. Inoltre, la gravità del disturbo CAH in termini di fenotipo o genotipo predice il grado di cambiamento comportamentale. Gli studi sui figli di donne trattate con ormoni durante la gravidanza suggeriscono anche influenze androgene sul gioco di tipo sessuale. Allo stesso modo, gli individui XY con sindrome di insensibilità completa agli androgeni hanno testicoli funzionanti ma un'incapacità cellulare di rispondere al testosterone, e mostrano modelli di gioco tipici delle donne. Così, anche se queste prove provengono da studi di popolazioni cliniche, piuttosto che da esperimenti che coinvolgono l'assegnazione casuale al testosterone o al trattamento con placebo, i risultati convergono sulla conclusione che le concentrazioni di testosterone prenatale influenzano il comportamento di gioco di tipo sessuale dei bambini. Per quanto riguarda l'orientamento sessuale e l'identità di genere, i risultati suggeriscono in modo analogo un aumento degli esiti tipici dei maschi nelle femmine con CAH e una riduzione degli esiti tipici dei maschi nelle femmine XY con sindrome da insensibilità completa agli androgeni. Non ci sono state prove simili altrettanto

consistenti per quanto riguarda altre caratteristiche che mostrano differenze di sesso, comprese le prestazioni nei compiti di rotazione mentale, forse perché queste misure mostrano differenze di sesso più piccole.

Anche se è ben stabilito che il gioco dei bambini in base al sesso è influenzato dall'esposizione precoce al testosterone, ci sono anche ampie prove che l'ambiente sociale e la comprensione cognitiva del genere da parte dei bambini giocano un ruolo negli stessi risultati (Hines, 2015). Per esempio, i genitori, i coetanei, gli insegnanti e gli estranei premiano i bambini che giocano con giocattoli tipici del sesso e si impegnano in attività tipiche del sesso. Inoltre, dopo che i bambini imparano che sono ragazze o ragazzi, apprezzano il fatto di impegnarsi nelle attività che identificano come appropriate per il loro sesso, e si auto-socializzano in base alle informazioni sociali su ciò che è un comportamento appropriato al sesso.

Ouesti risultati sollevano la questione se la socializzazione esterna o l'auto socializzazione sia alterata per le ragazze con CAH. Quando vengono osservate in una sala giochi di laboratorio, con accesso a una serie di giocattoli di tipo sessuale e di tipo neutro, i genitori di bambine con CAH le incoraggiano a impegnarsi con giocattoli di tipo femminile, come le bambole, più di quanto non facciano con le loro figlie non affette (Pasterski et al., 2005). I genitori di bambine con CAH riferiscono anche, tuttavia, che le incoraggiano a impegnarsi in attività tipicamente maschili nella loro vita quotidiana (Wong et al., 2012). Questo probabilmente accade perché i genitori tendono a incoraggiare i loro figli a impegnarsi nelle attività che piacciono ai figli, e alle ragazze con CAH piacciono le attività tipicamente maschili. Tuttavia, questo incoraggiamento può ulteriormente mascolinizzare il comportamento delle ragazze. Anche l'auto socializzazione è stata trovata alterata nelle ragazze con CAH. Sono meno propense di altre ragazze a modellare il comportamento di altre femmine, e sono meno propense a impegnarsi con giocattoli che è stato loro insegnato che sono "per ragazze" (Hines et al., 2016). Questi risultati suggeriscono che l'esposizione prenatale agli androgeni

può influenzare le preferenze dei giocattoli dei bambini non solo influenzando lo sviluppo cerebrale prenatale, ma anche attraverso i cambiamenti nella socializzazione postnatale, compresa la socializzazione dei genitori, e l'auto-socializzazione dei bambini con comportamento di tipo sessuale.

3. PROSPETTIVA DEI SISTEMI DI SVILUPPO

Gli scienziati dello sviluppo vedono i risultati come il comportamento legato al genere come il prodotto di un sistema di sviluppo che coinvolge numerosi fattori che interagiscono tra loro nel tempo per generare stabilità o cambiamento. Nel caso del genere, le influenze di interesse comprendono i geni del cromosoma sessuale, l'esposizione precoce al testosterone, la socializzazione da parte di forze esterne (come i genitori e la società più ampia) e l'auto socializzazione basata sulla comprensione cognitiva del genere (Hines, 2015). Alcune ricerche attuali mirano a valutare come interagiscono i diversi elementi del sistema legati alle differenze di sesso/genere nel cervello e nel comportamento. Gli studi sulla socializzazione dei genitori e l'auto socializzazione nelle ragazze con CAH sono esempi di questo approccio. Gli individui con CAH non sono numerosi, tuttavia, e sarebbe utile valutare la variabilità individuale nell'esposizione precoce al testosterone in individui con sviluppo tipico. Per esempio, alcuni studi hanno messo in relazione il testosterone durante il primo picco postnatale, talvolta chiamato mini-pubertà, con il comportamento successivo. La mini-pubertà è di particolare interesse perché fornisce l'opportunità di fare misurazioni ripetute direttamente su individui in via di sviluppo, in un momento di rapido sviluppo del cervello e dell'influenza sociale.

Uno studio ha scoperto che il testosterone misurato in campioni ripetuti di urina ottenuti circa mensilmente durante i primi 6 mesi postnatali (durante la mini-pubertà) prevedeva un successivo gioco di tipo sessuale (Lamminmaki et al., 2012). Un altro studio ha scoperto che la crescita del pene durante i

primi 6 mesi postnatali, che è correlata al testosterone durante la mini-pubertà, ha predetto il successivo gioco di tipo sessuale nei ragazzi, anche quando l'esposizione prenatale al testosterone, misurata dalla distanza anogenitale alla nascita, era controllata (Pasterski et al., 2015). Si è anche scoperto che il testosterone durante la mini-pubertà è correlato negativamente con lo sviluppo del linguaggio di tipo sessuale nei ragazzi e nelle ragazze (Kung et al., 2016), e positivamente alle prestazioni di rotazione mentale 3D nei ragazzi (Constantinescu et al., 2018). Al contrario, gli atteggiamenti dei genitori verso il genere, in particolare la disapprovazione dei comportamenti trasversali, hanno predetto negativamente le prestazioni di rotazione mentale 3D nelle ragazze (Constantinescu et al., 2018). Se replicati in modo indipendente, questi risultati potrebbero fornire una base per gli studi sulle interazioni tra le influenze ormonali e la socializzazione durante lo sviluppo precoce in quanto operano all'interno del sistema di sviluppo che modella lo sviluppo del sesso/genere umano.

4. SESSO/GENERE E CERVELLO UMANO

Le differenze di sesso nel comportamento hanno bisogno di differenze di sesso nel cervello. Forse la più ovvia differenza di sesso nel cervello umano riguarda le sue dimensioni. Il cervello degli uomini è più grande dell'11% circa, in media, di quello delle donne (Pakkenberg e Voigt, 1964; Luders et al., 2005; Ruigrok et al., 2014). Come notato sopra, gli uomini sono anche più alti delle donne, tuttavia, e un cervello più grande potrebbe essere necessario per gestire un corpo più grande.

Sulla base dei risultati riguardanti la SDN-POA nei roditori, i ricercatori hanno anche cercato una simile differenza di sesso nel cervello umano, utilizzando materiale autoptico. Diversi gruppi di ricerca indipendenti hanno riferito che il terzo nucleo interstiziale dell'ipotalamo anteriore (INAH-3) era più grande negli uomini che nelle donne e sembrava essere l'equivalente umano della SDN-POA (Allen et al., 1989; LeVay, 1991; Byne

et al., 2000, 2001). INAH-3 è anche più grande negli uomini eterosessuali che negli uomini che non sono eterosessuali, un risultato che è stato anche replicato indipendentemente (LeVay, 1991; Byne et al., 2001).

Allo stesso modo, è stato riportato che la regione centrale del BST (BSTc) mostri una differenza di sesso, ed è stata collegata all'identità di genere. Uno studio iniziale ha riportato che la BSTc era più piccola nelle donne di controllo e in un gruppo di 6 donne trans rispetto agli uomini di controllo (Zhou et al., 1995). Uno studio successivo ha valutato la BSTc lungo tutto l'arco della vita, anche durante lo sviluppo fetale (Chung et al., 2002). Sorprendentemente, la differenza di sesso non è apparsa fino a dopo la pubertà. Al contrario, i modelli animali delle differenze di sesso, come il SDN-POA, rilevano che le differenze sono presenti fin dai primi anni di vita. Inoltre, la maggior parte delle persone trans riferisce di aver pensato fin dall'infanzia di essere stata assegnata al sesso sbagliato. I risultati possono suggerire, quindi, che le differenze legate al sesso e all'identità di genere nel BSTc umano derivano dall'esperienza, piuttosto che causare la variabilità dell'identità di genere. In alternativa, la differenza di sesso potrebbe non essere stata evidente nel cervello dei bambini a causa delle piccole dimensioni del campione.

L'emergente e crescente accesso alle tecnologie che permettono la visualizzazione del cervello umano in vita ha spostato l'attenzione dei ricercatori dalle strutture sottocorticali, come INAH-3 e BSTc, alle strutture che potrebbero essere visualizzate utilizzando queste tecnologie. Questi studi sono meno strettamente collegati ai modelli animali del testosterone e dell'organizzazione cerebrale rispetto agli studi sull'INAH-3 o sul BST. L'ampia ipotesi che il testosterone influenza le strutture cerebrali che differiscono per sesso, tuttavia, ha contribuito alla ricerca di differenze di sesso certe nel cervello umano vivente. Una difficoltà nel tentativo di identificare tali differenze di sesso riguarda la differenza di sesso nelle dimensioni del cervello. Gli studi che hanno identificato INAH-3 come l'equivalente umano del SDN-POA dei roditori hanno aggiustato il volume di INAH-3 INDICE

OCKECNA TOLIDANAL N. 2 - MEDICINA DI GENEPE - DALLA NELIPORIOLOGIA AD LIN NILOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSI

calcolando la sua dimensione come rapporto al volume totale del cervello. Questa procedura per il rapporto ha ridotto la possibilità che INAH-3 fosse più grande nei maschi solo perché è stato scalato al cervello maschile, più grande di quello femminile. Questa procedura di rapporto ha funzionato in questo caso, dove una regione del cervello è rimasta più grande nei maschi dopo averla regolata per la loro maggiore dimensione complessiva del cervello. Ciò può essere problematico, tuttavia, perché può far apparire regioni cerebrali più grandi nei cervelli femminili che maschili, semplicemente a causa dell'aggiustamento tramite rapporto del cervello maschile, più grande. Attualmente, i ricercatori sono generalmente d'accordo sul fatto che sia appropriato aggiustare le dimensioni del cervello in base alla differenza di sesso, così come riportare valori non aggiustati. Tuttavia, si sono trovate procedure di aggiustamento, come l'inclusione del volume cerebrale totale come covariata, che non creano differenze spurie (Sanchis-Segura et al., 2019).

Oltre al problema delle dimensioni del cervello, le prime ricerche sulle differenze di sesso nel cervello umano sono state ostacolate dall'uso di piccoli campioni e dalla tendenza a pubblicare i risultati significativi, ma non quelli insignificanti. Gli anni recenti hanno visto studi più grandi e più sistematici, tuttavia, coinvolgendo centinaia o addirittura migliaia di partecipanti ed esaminando le differenze di sesso in tutto il cervello, utilizzando procedure non distorsive per regolare le dimensioni del cervello. Questi studi hanno generalmente riportato che la maggior parte delle regioni del cervello sono simili per dimensioni nei maschi e nelle femmine, e che, dove le differenze sono viste, tendono ad essere piccole.

Ad esempio, il più grande di questi studi fino ad oggi (Ritchie et al., 2018) ha coinvolto diverse migliaia di partecipanti, 45-75 anni di età. Come gli studi precedenti, ha riportato una grande differenza di sesso nel volume totale del cervello (*d* = 1,41). Dopo aver utilizzato procedure non distorsive per aggiustare il cervello maschile, più grande, sono state osservate differenze di sesso nel volume della materia grigia, nell'area e nello spessore corticale in

ROOKECM TOURNAUN 2 - MEDICINA DUGENERE - DAU A NEURORIOU OGIA AD UN NUOVO MODEU O DUMEDICINA INCLUS

alcune delle 68 sottoregioni esaminate. Queste differenze a volte hanno favorito le femmine e a volte i maschi, ed erano generalmente piccole, anche se significative in questo campione esteso. Per quanto riguarda la materia bianca, lo studio ha riferito che, per tutti i 22 tratti di fibra valutati, gli uomini hanno registrato valori medi più elevati per l'anisotropia frazionale (media d = 0.19), una misura che si pensa si riferisca all'integrità della materia bianca, mentre le femmine hanno registrato valori medi più elevati per la dispersione di orientamento (media d = 0.30), una misura che si pensa si riferisca alla complessità della materia bianca. I maggiori valori per l'anisotropia frazionale negli uomini sono stati ridotti dalla regolazione per il volume totale del cervello, e questa regolazione ha prodotto un punteggio di anisotropia frazionale significativamente più alto per le donne in un tratto di materia bianca. Viceversa, l'aggiustamento del volume cerebrale ha prodotto pochi cambiamenti nelle dimensioni delle differenze di dispersione dell'orientamento. Hanno continuato ad essere di dimensioni moderate, nei 22 tratti.

L'uso di campioni di dimensioni più grandi, il resoconto più completo dei risultati e le procedure non distorsive per aggiustare le dimensioni del cervello rappresentano un progresso. Potrebbero essere affrontate anche altre questioni. Un problema che ha ricevuto relativamente poca attenzione è il bias di campionamento, in particolare legato alla differenza di sesso nel volontariato: le donne sono più propense degli uomini a partecipare volontariamente alla ricerca (Rosnow e Rosenthal, 1976; Senn e Desmarais, 2001). Anche altri fattori sono correlati positivamente al volontariato per la ricerca, tra cui l'istruzione e lo status socioeconomico (Rosnow e Rosenthal, 1976). Quindi, dei bias di selezione un po' diversi possono portare a partecipare più uomini che donne. Per esempio, i volontari maschi possono essere più istruiti o intelligenti delle volontarie. Coerentemente con questa possibilità, Ritchie et al. (2018) hanno scoperto, con loro grande sorpresa, che i loro partecipanti maschi avevano una media di punteggi più alti delle loro partecipanti femmine su una misura di ragionamento verbale-numerico. Anche se questa dif-

ferenza di sesso era piccola (d = 0.18), è di dimensioni simili alle differenze cerebrali osservate. Suggerisce anche che le differenze osservate in questo studio, e forse altri che non hanno misurato o corrisposto per l'intelligenza, potrebbero riferirsi a differenze di intelligenza invece che a differenze di sesso. Un approccio a questo problema, in particolare quando si guardano le differenze di sesso nella corteccia cerebrale, potrebbe essere quello di abbinare i partecipanti maschi e femmine per l'intelligenza.

Gli studi sui bambini sono probabilmente meno influenzati dalle associazioni tra sesso e volontariato. Poiché i genitori offrono volontariamente i loro figli per partecipare, e poiché hanno figli maschi e femmine, probabilmente hanno la stessa probabilità di offrire volontari maschi e femmine. Diversi studi hanno esaminato le differenze di sesso nel cervello dei bambini più giovani di 2 anni. Un primo studio su 74 neonati ha trovato che il cervello maschile è già più grande di quello femminile nelle prime settimane postnatali (d = 0.75), una differenza di dimensioni simili alla differenza di sesso nel peso alla nascita (d = 0.71) (Gilmore et al., 2007). Un altro studio su un campione più grande di neonati ha anche trovato una differenza di sesso simile nel volume intracranico e nel peso corporeo, e una correlazione positiva tra volume intracranico e peso corporeo (Knickmeyer et al., 2017). Una revisione delle differenze di sesso nel cervello attraverso l'infanzia, l'adolescenza e la giovane età adulta ha concluso che i modelli delle differenze di sesso non sono statici, ma sembrano differire a diverse età, spesso in modo non lineare (Kaczkurkin et al., 2018).

Altre ricerche suggeriscono che, per quanto riguarda le caratteristiche cerebrali che mostrano differenze di sesso, il cervello umano adulto non è tipicamente maschile o femminile in modo uniforme. Come suggerito dalla ricerca nei roditori, dove numerosi meccanismi molecolari specifici del tessuto sono coinvolti nella mascolinizzazione di diverse regioni del cervello, la maggior parte delle persone hanno cervelli che sono un misto di caratteristiche che sono generalmente più tipiche degli uomini e caratteristiche che sono generalmente più tipiche delle donne. Per

esempio, uno studio su > 1400 cervelli adulti ha scoperto che, per le regioni cerebrali che hanno mostrato le maggiori differenze di sesso, la maggior parte dei cervelli non ha mostrato un modello coerente tipico del sesso in tutte le regioni (Joel et al., 2015). Allo stesso modo, lo stesso studio ha scoperto che la connettività cerebrale non è mai stata costantemente atipica per il sesso maschile o femminile in nessuno dei cervelli. Hanno concluso che i cervelli non sono semplicemente cervelli maschili o cervelli femminili.

Oltre a studiare la struttura del cervello, i ricercatori hanno usato tecnologie di imaging per esplorare le differenze di sesso nella funzione del cervello. Questi studi funzionali aggiungono nuove dimensioni che complicano l'interpretazione dei risultati, come il fatto che i partecipanti stiano riposando o completando un compito mentre i loro cervelli vengono ripresi. Inoltre, è stato suggerito che gli studi funzionali non abbiano utilizzato procedure sufficientemente simili per consentire di replicare risultati specifici (Carp, 2012). Un'altra sfida riguarda l'interpretazione dei risultati. Per esempio, un primo studio ha scoperto che il cervello maschile e quello femminile funzionano in modo diverso quando si impegnano in un compito linguistico (Shaywitz et al., 1995). Le prestazioni maschili e femminili sul compito di lingua erano simili, tuttavia, suggerendo che il cervello maschile e femminile può funzionare in modo diverso per produrre un comportamento simile. Questa scoperta coincide con un suggerimento che le differenze di sesso nel cervello esistono per rendere il comportamento maschile e femminile più simile, piuttosto che diverso, dato il diverso ambiente ormonale di uomini e donne (De Vries e Boyle, 1998). In altre parole, le differenze di sesso nel cervello possono compensare le differenze di sesso causate dagli steroidi gonadici.

5. PERCHÉ STUDIARE IL SESSO/IL GENERE E IL CERVELLO

Perché ci interessano le differenze di sesso nel cervello? Molti ricercatori in quest'area vogliono identificare le differenze di sesso nel cervello umano, e le loro relazioni con le differenze DATE OF THE DESIGNATION OF THE D

di sesso nel comportamento, per aumentare la comprensione del perché uomini e donne differiscono nel comportamento, e perché molte diagnosi psichiatriche mostrano rapporti di sesso ineguali. Per esempio, il disturbo dello spettro autistico, il disturbo da deficit di attenzione/iperattività e il disturbo del comportamento sono più comunemente diagnosticati nei maschi, mentre i disturbi alimentari, il disturbo depressivo maggiore e il disturbo d'ansia generalizzato sono più comunemente diagnosticati nelle donne (American Psychiatric Association, 2013). Molti disturbi neurologici (Hanamsagar e Bilbo, 2016; Sohrabji et al., 2016) e i disturbi da dolore cronico (Fillingim et al., 2009; Mogil, 2012) sono anche più comuni in un sesso che nell'altro. Forse la conoscenza di come il cervello maschile e quello femminile differiscono potrebbe fornire intuizioni per aiutare le persone con questi disturbi. Altri vogliono sapere se ci sono differenze cerebrali che si riferiscono a differenze comportamentali del sesso, come quelle nelle prestazioni di rotazione mentale 3D. L'obiettivo finale è quello di utilizzare la comprensione dei collegamenti tra le differenze di sesso nel comportamento e le differenze di sesso nel cervello per facilitare i cambiamenti nel comportamento e ridurre la psicopatologia, così come altri tipi di disturbi, legati al cervello. In questo contesto, è importante notare che le differenze di sesso che sono state riportate nel cervello umano vivente, con l'eccezione di quella nella dimensione complessiva del cervello, sembrano essere sostanzialmente più piccole delle differenze di sesso in alcuni comportamenti umani, compresi quelli in identità di genere, orientamento sessuale, o il gioco dei bambini. Inoltre, anche se le regioni sottocorticali INAH-3 e BSTc sono state collegate all'orientamento sessuale e all'identità di genere, le cause di questi collegamenti non sono note. In più, nessun'altra differenza di sesso nella struttura del cervello è stata collegata a comportamenti umani o caratteristiche psicologiche che mostrano differenze di sesso affidabili e sicure.

Alcuni ricercatori, e membri della società più in generale, possono anche pensare che l'esistenza di differenze di sesso nel cervello umano suggerisca che le differenze di sesso nel compor-

tamento siano innate, e quindi resistenti al cambiamento. Questa prospettiva riflette però un malinteso. Anche se ora sappiamo che ci sono differenze di sesso nella struttura del cervello umano, non sappiamo cosa le causa. L'esistenza di differenze di sesso nel comportamento necessita di differenze di sesso nel cervello, e i fattori che influenzano le differenze di sesso nello sviluppo comportamentale probabilmente influenzano anche le differenze di sesso nel cervello. Quindi, i geni sui cromosomi sessuali; gli ormoni prenatali, durante la mini-pubertà o nella pubertà adolescenziale; la socializzazione da parte di genitori, coetanei e altri; e l'autosocializzazione, basata sulla comprensione cognitiva del genere, sono tutti fattori che probabilmente contribuiscono alle differenze di sesso sia nel comportamento che nel cervello.

6. PARTENDO DA QUI, DOVE PROCEDIAMO?

La ricerca sul sesso e il cervello ha fatto molta strada dal 1969. Il rapporto del 1959 sulle influenze permanenti dell'esposizione precoce agli androgeni sul comportamento successivo, così come i rapporti sulle importanti differenze di sesso nel cervello degli uccelli e dei roditori, corrispondevano a un periodo storico in cui i ruoli sociali di uomini e donne differivano in modo evidente. Le narrazioni di quel tempo facevano spesso riferimento a sistemi innati e alle connessioni rigide del cervello. Ricerche più recenti hanno dimostrato una maggiore plasticità neurale rispetto a quanto immaginato 50 anni fa, e interazioni tra ormoni e fattori ambientali nel modellare il cervello umano e il comportamento. Inoltre, gli scienziati dello sviluppo sono passati dalle discussioni sulla natura contro l'educazione a formulazioni di sistemi di sviluppo che concettualizzano lo sviluppo del sesso/genere come se coinvolgesse molti tipi di influenze che interagiscono nel tempo.

La ricerca futura sarà probabilmente aiutata da migliori metodi di visualizzazione del cervello umano vivente. La ricerca nei mammiferi non umani ha rilevato differenze di sesso in gruppi di cellule, spesso di poche centinaia di cellule, che non possono

essere visualizzate nel cervello vivente usando le tecnologie attuali. Le piccole grandezze delle differenze di sesso riportate fino ad oggi nel cervello umano vivente possono in parte riflettere l'incapacità di guardare più da vicino, in particolare ai piccoli gruppi di cellule subcorticali. Inoltre, finora, la ricerca umana ha guardato in gran parte alle caratteristiche relativamente grezze, come i volumi regionali e i tratti di fibre. La ricerca sugli animali, tuttavia, ha scoperto che molte caratteristiche più sottili, come i fenotipi neurochimici, la ramificazione dendritica e le densità sinaptiche, per citarne solo alcune, mostrano differenze di sesso (McCarthy et al., 2015). Analizzare questi tipi di caratteristiche può aumentare il potere esplicativo della ricerca umana. Inoltre, i ricercatori che sviluppano modelli animali e quelli che studiano gli esseri umani non hanno sempre comunicato così bene come avrebbero potuto. Sarebbe interessante sapere, per esempio, quali delle piccole differenze di sesso che sono state viste in modo coerente nel cervello umano vivente sono anche viste in modo coerente in altre specie, e se queste differenze in altre specie sono influenzate dall'esposizione precoce agli androgeni. Allo stesso modo, i ricercatori che esaminano gli effetti ormonali precoci sul cervello umano e il comportamento potrebbero beneficiare di una maggiore attenzione alle ipotesi specifiche suggerite dal grande corpo di ricerca rilevante in altre specie.

Il lavoro recente ha beneficiato dell'attenzione alle questioni di affidabilità, dimensione del campione e procedure statistiche. È necessaria ulteriore attenzione anche per le distorsioni di campionamento. Sarebbero utili anche maggiori informazioni sulle differenze di sesso nell'arco della vita, a partire dalla nascita. La prima vita è un momento in cui gli interventi possono avere il massimo impatto. La ricerca futura potrebbe anche esplorare come diversi tipi di fattori, come l'esposizione precoce al testosterone e la socializzazione dei genitori, interagiscono nel sistema di sviluppo che produce differenze di sesso/genere nel cervello e nel comportamento. Misurare il testosterone e i comportamenti dei genitori durante i primi mesi dell'infanzia (mini-pubertà) potrebbero essere utili per perseguire questo obiettivo. [...]

5 - DIFFERENZE DI GENERE NELLE RETI MORFOLOGICHE CORTICALI

Tratto e tradotto da



Nebli, A., Rekik, I. Gender differences in cortical morphological networks. Brain Imaging and Behavior 14, 1831–1839 (2020).

https://doi.org/10.1007/s11682-019-00123-6

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Il costrutto cerebrale è riflesso di sottili differenze nelle funzioni cognitive tra uomini e donne. Queste differenze emergono durante il periodo di sviluppo del feto, dove la ricerca ha dimostrato che i feti maschi sembrano coinvolgere meno neuroni corticali iper prodotti rispetto alle femmine (De Courten-Myers 1999). Questa differenza di genere potrebbe in parte spiegare come il cervello maschile subisce maggiori danni funzionali dai primi danni cerebrali, mentre il cervello femminile mostra una maggiore incidenza e prevalenza di demenza. Quindi, dato che diversi disturbi cerebrali possono essere collegati al genere, è importante per prima cosa individuare le differenze di genere nel cervello umano sano. Questo può potenzialmente aiutare a concepire un trattamento personalizzato per diversi disturbi neurologici, su misura per le popolazioni maschili o femminili. In particolare, la corteccia è una formazione complessa e variegata, sede di funzioni cerebrali e cognitive importanti. Tale complessità non può essere colta solo utilizzando confronti tra i due gruppi, regione per regione, a basso livello. Meglio ricorrere alla

modellazione del cervello come una rete, e qui l'interazione tra le regioni diventa una caratteristica biologica di interesse.

Molti studi di ricerca hanno indagato le differenze di genere utilizzando set di dati di reti cerebrali (cioè, la connettomica cerebrale) sia in salute che durante la malattia, sulla base delle due misure di connettività cerebrale più utilizzate in letteratura: connettività funzionale e connettività strutturale, derivate dalla risonanza magnetica funzionale (fMRI) e dalla risonanza magnetica di diffusione (DWI). Per esempio, usando il neuroimaging strutturale (Gur et al. 1991; Gur e Gur 2016), si è scoperto che maschi e femmine manifestano diversi modelli neurologici per quanto riguarda l'effetto dell'invecchiamento sulle capacità cognitive. In (Gur e Gur 2017a) gli autori hanno scoperto che i cambiamenti legati all'invecchiamento colpiscono più i maschi che le femmine. D'altra parte, utilizzando reti cerebrali strutturali (Ingalhalikar et al. 2014), si è riscontrata nelle femmine una forte connessione interemisferica mentre i maschi hanno forti connessioni intra-emisferiche nella maggior parte delle regioni del cervello, il che potrebbe spiegare la complementarità legata al genere osservata nel comportamento. Un diverso studio che usa le reti cerebrali funzionali (Gur e Gur 2017b) ha riportato che il periodo tra l'infanzia e il primo adulto mostra un avanzamento nella precisione e nella velocità delle prestazioni soprattutto nei compiti esecutivi e di ragionamento. Un altro studio che usava fMRI (Bell et al. 2006) ha scoperto che i maschi superano le femmine nei compiti di attenzione spaziale mentre i maschi che hanno tempi di reazione più veloci. Questi risultati sono stati supportati da (Gur e Gur 2016, 2017a) suggerendo che i maschi hanno una migliore elaborazione spaziale così come una maggiore velocità motoria, mentre le femmine hanno una migliore eloquenza e memoria visiva e hanno eseguito meglio in generale i compiti di cognizione sociale. Nonostante guesto crescente corpus di ricerca su tali reti e come codificano per le differenze di genere, tuttavia, c'è ancora una grande lacuna nella letteratura sulle reti morfologiche corticali (CMN [Cortical Morphological Networks) rimangono inesplorate rispetto al genere.

Sulla base della teoria della tensione della morfogenesi della corteccia cerebrale, secondo la quale la morfologia corticale riflette i cambiamenti sottostanti nel connettoma strutturale e funzionale (Van Essen 1997), alcuni studi recenti hanno iniziato a studiare le connessioni morfologiche della corteccia e come sono alterate da disturbi neurologici tra cui demenza (Lisowska e Rekik 2018; Mahjoub et al. 2018) e autismo (Soussia e Rekik 2018; Dhifallah et al. 2018), e come sono collegati alla cognizione e alla genomica (Wagstyl et al. 2018). La maggior parte di questi lavori seminali ha applicato l'apprendimento automatico su set di dati di reti morfologiche cerebrali e ha dimostrato il loro potenziale nello svelare il costrutto cerebrale corticale per quanto riguarda le connessioni, sfruttando risorse finanziarie minime per la scansione del cervello senza la necessità di fMRI e DWI costose e dispendiose in termini di tempo. Un lavoro ha studiato le differenze di genere nella complessità morfologica corticale (Luders et al. 2004) in regioni cerebrali indipendenti rispetto a quelle interattive; tuttavia, nessuno studio precedente ha indagato come il genere influenza le connessioni morfologiche.

L'obiettivo di questo studio è quello di cercare per la prima volta le connessioni più discriminanti che svelano le differenze di genere utilizzando reti corticali morfologiche, dato che quest'ultimo approccio è stato efficace e affidabile quando per la connettività corticale indicativa di demenza per i pazienti anziani (Lisowska e Rekik 2018).

2. MATERIALI E METODI

2.1. PANORAMICA

Per gestire in modo efficiente la complessità della rete corticale, e i suoi effetti multivariati che interagiscono tra loro, si ricorre a tecniche avanzate di apprendimento dai dati che possono aiutare notevolmente per trovare caratteristiche veramente rilevanti (cioè, potenziali biomarcatori) (Huynh-Thu et al. 2012).

IOOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSI

Tali tecniche di apprendimento automatico possono sostituire il punteggio originale di rilevanza associato a una caratteristica con una misura che può essere interpretata in modo statistico e quindi consentire all'utente di determinare una soglia di rilevanza in modo più informato (Huynh-Thu et al. 2012). In questo studio, per ogni CMN, miriamo a identificare le caratteristiche rilevanti delle connessioni che distinguono il cervello maschile da quello femminile. Quando si elabora un modello di apprendimento automatico, è necessario addestrare e testare questo modello. Tuttavia, usare gli stessi dati per addestrare e testare non garantirebbe la riproducibilità del modello. Quindi, abbiamo bisogno di dividere i dati in campioni di allenamento e di test. La convalida incrociata (CV [Cross-Validation]) è un metodo che divide casualmente i campioni disponibili in set di allenamento e di test e garantisce le migliori prestazioni del modello. Per la riproducibilità, la generalizzabilità e la scalabilità, usiamo uno schema CV multiplo che include leave-one-out, 5-fold e 10-fold CV per addestrare un classificatore SVM (Support Vector Machine) per etichettare ogni CMN come 'maschio' o 'femmina'. Tuttavia, l'addestramento di tale classificatore potrebbe essere ostacolato dall'alta dimensionalità delle caratteristiche CMN, uno dei maggiori problemi nell'apprendimento automatico. Per affrontare questo problema, sfruttiamo il metodo di selezione delle caratteristiche infinite (inFS) (Roffo et al. 2015), dove le caratteristiche di connessione selezionate sono supervisionate dal genere del soggetto. Infine, selezionando le prime 5 caratteristiche in classifica da inFS condiviso attraverso i 3 diversi schemi CV, siamo in grado di evidenziare le caratteristiche a convalida incrociata, morfologiche e di connessione più discriminanti, che codificano le differenze di genere per ogni misura corticale. Notiamo che i parametri SVM sono stati sintonizzati automaticamente utilizzando una convalida incrociata 5-fold nested. Il numero delle caratteristiche selezionate per addestrare il classificatore SVM è stato scelto empiricamente selezionando il numero di caratteristiche che ha aumentato la classificazione in tutte le visualizzazioni. Notiamo che questo non influisce sulle caratteristiche più

discriminanti scoperte per ogni genere, poiché le caratteristiche sono classificate prima dell'addestramento SVM. La figura 1 il-lustra i passaggi chiave della struttura proposta per identificare le caratteristiche morfologiche di connessione più discriminanti tra popolazioni maschili e femminili.

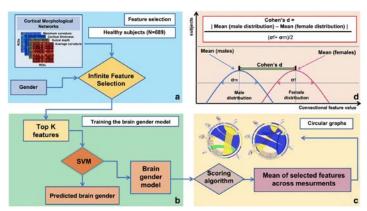


Fig. 1: Procedura del metodo proposto per indagare le connessioni maggiore tracciamento delle differenze di genere. a Usiamo ciascuna delle quattro reti morfologiche corticali (CMNs) che codificano la somiglianza nella morfologia tra le diverse regioni del cervello per addestrare un algoritmo in modo supervisionato con selezione infinita di caratteristiche (Roffo et al. 2015) per identificare le prime caratteristiche K più discriminanti tra gruppi sani di maschi e femmine. b Successivamente, selezioniamo le prime connessioni K morfologiche derivate da ogni CMN per addestrare un classificatore lineare (support vector machine SVM) a distinguere tra cortecce maschili e femminili. c Ideiamo un algoritmo di punteggio per caratteristica che quantifichi la riproducibilità di una caratteristica attraverso più strategie di convalida incrociata (ad es, leave-one-out, 5-fold). I grafici circolari mostrano le prime 5 connessioni morfologiche corticali specifiche di genere che sono più riproducibili attraverso CMN nell'emisfero sinistro e destro. d Per ogni CMN abbiamo calcolato il coefficiente di Cohen delle prime 5 connessioni più discriminanti tra gruppi maschili e femminili come dettagliato nella tabella 1

2.2 SET DI DATI

Il nostro dataset è composto da 698 soggetti del progetto Brain Genomics Superstruct (GSP [Genomics Superstruct Project]) (Buckner et al. 2012; Holmes et al. 2015), ciascuno con immagine strutturale T1-w MR, di età compresa tra 21 e 23 anni; maschi (n = 308; 21,6 ± 0,9 anni, media ± s.d.); femmine (n = 390, 21,6

± 0,8 anni, media ± s.d.). La risonanza magnetica T1-w è stata acquisita su uno scanner 3T Siemens per la sola testa (Allegra, Siemens Medical System, Erlangen, Germania) con una bobina di testa polarizzata circolarmente, 70 fette trasversali sono state acquisite utilizzando sequenze di turbo spin echo (TSE): TR = 7380 nos TE = 119 mss con un Flip Angle = 150°, e risoluzione = 1.25 × 1.25 × 1.95mm3 (Gillmore et al. 2011). Tutti i soggetti sono sani e nessuno di loro aveva un passato di disturbo psicologico o qualsiasi segno di disturbi cerebrali.

Abbiamo esaminato quattro reti morfologiche corticali ciascuna derivata da una specifica misura corticale tra cui (1) massima curvatura principale, (2) rete di spessore corticale, (3) rete di profondità sulcal e (4) rete di curvatura media in un campione ben assortito di uomini sani (n = 308; 21.6 ± 0.9 anni, media ± s.d.) e donne (n = 390; 21.6 ± 0,8 anni) dal Brain Genomics Superstruct Project (GSP) (Buckner et al. 2012; Holmes et al. 2015), in cui i partecipanti hanno fornito il consenso informato scritto in conformità alle linee guida stabilite dal Partners Health Care Institutional Review Board e dal Comitato dell'Università di Harvard sull'uso di soggetti umani nella ricerca. Le immagini ponderate T1 sono state acquisite utilizzando una risoluzione isotropa di 1,2 mm. L'affidabilità di testretest è stata stabilita con un intervallo di correlazione da 0,75 per lo spessore corticale stimato della corteccia prefrontale mediale destra a 0,99 per il volume intracranico stimato (Holmes et al. 2015). Abbiamo usato la procedura di elaborazione FreeSurfer (Fischl 2012) per ricostruire gli emisferi corticali destro e sinistro. Poi abbiamo suddiviso ogni emisfero corticale in 35 regioni utilizzando il Desikan-Killiany Atlas. Infine, per ogni soggetto, abbiamo usato diverse misure per generare un set di reti morfologiche corticali (CMNs) (Fig. 2b) quantificando la distanza morfologica in convoluzioni di solco e di giro tra regioni corticali distinte come dettagliato in (Mahioub et al. 2018).

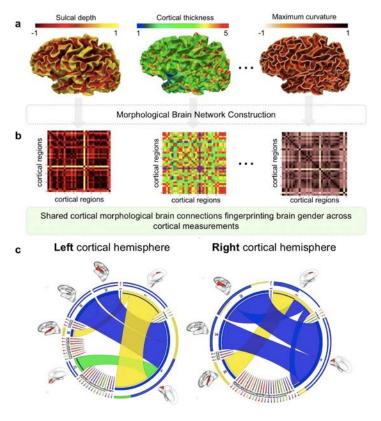


Fig. 2: Identificazione delle prime 5 connessioni corticali morfologiche che discriminano tra cortecce maschili e femminili negli emisferi destro e sinistro. a Superfici corticali colorate in base alle misure morfologiche (ad esempio, lo spessore corticale). b Reti morfologiche corticali derivate dalla corteccia utilizzando diverse misure. c Grafici circolari che mostrano le prime 5 connessioni morfologiche più discriminanti e a validazione incrociata che distinguono la corteccia maschile da quella femminile

2.3. FASI DI PRE-ELABORAZIONE DEI DATI

Le fasi di elaborazione FreeSurfer prevedevano lo stripping del cranio, la correzione del movimento, la normalizzazione dell'intensità a T1-w, la correzione della topologia e la segmentazione della materia bianca sottocorticale (WM [White Matter]) e della materia grigia profonda (GM [Grey Matter]) con strutture volu-

metriche per identificare i confini tra GM/WM e GM/liquido cerebrospinale (CSF [CerebroSpinal Fluid]) (Dale et al. 1999). Successivamente, dopo la correzione nella topologia dell'emisfero corticale, ogni emisfero è stato suddiviso in 35 regioni anatomiche di interesse utilizzando il Desikan-Killiany Atlas. Per ogni soggetto, abbiamo generato nc = 4 reti morfologiche corticali: C1 è la visualizzazione della massima curvatura principale del cervello, C2 denota lo spessore medio corticale vista cervello, C3 la profondità media di solco del cervello, e C4 la media della curvatura media.[...]

2.4. SELEZIONE SUPERVISIONATA DELLE CARATTERISTICHE RELATIVE AL GENERE

I metodi di selezione delle caratteristiche supervisionate permettono di ridurre la dimensionalità dei vettori di caratteristiche di formazione e di imparare a selezionare il set ottimale di caratteristiche secondo l'etichetta del campione di destinazione (nel nostro caso le etichette di maschio e femmina), eliminando così ridondanza e caratteristiche irrilevanti. In questo studio, sfruttiamo il metodo supervisionato inFS (Roffo et al. 2015), che ha diversi aspetti interessanti. Per esempio, mentre i tipici metodi di selezione delle caratteristiche valutano e classificano le caratteristiche individualmente, inFS tiene conto delle potenziali interazioni tra le caratteristiche (i) modellando la relazione tra le caratteristiche, quindi (ii) assegnando un punteggio di importanza a ciascuna caratteristica in modo da prendere in considerazione tutti i possibili sottoinsiemi di caratteristiche come percorsi che li collegano. Per fare ciò, definiamo prima un insieme [...]

2.5. IDENTIFICAZIONE DELLE CARATTERISTICHE DI CONNESSIONE DIVERSE TRA I GENERI

La fase di selezione delle caratteristiche permette di rimuovere le caratteristiche di connessione non rilevanti e ridondanti assegnando diversa importanza a ciascuna caratteristica e classificandola in base alla sua rilevanza per il genere. Successivamente,

selezioniamo solo le prime caratteristiche kf con i voti più alti. Per ogni validazione incrociata, otteniamo un vettore di classificazione delle caratteristiche e il suo vettore di rilevanza. Successivamente, estraiamo le prime connessioni kf discriminanti rivelate da ogni schema distribuito di convalida incrociata. Successivamente, per ogni misura corticale, calcoliamo i pesi medi delle migliori caratteristiche kf attraverso le tre strategie CV. Notiamo che questa operazione potrebbe portare a trovare kfl>kf a causa di diverse caratteristiche kf superiori per ogni strategia di convalida incrociata. Infine, facciamo la media di questi ultimi pesi tra le misurazioni e selezioniamo solo le migliori caratteristiche kf. Il grafico circolare in Fig. 2c mostra le prime kf = 5 caratteristiche discriminanti di connessione.

[...]

3. RISULTATI E DISCUSSIONE

3.1. RISULTATI DI CLASSIFICAZIONE CHE RIVELANO LA CMN PIÙ DISCRIMINANTE DI GENERE

La Figura 3 mostra che il classificatore SVM ha raggiunto i migliori risultati di precisione di classificazione nel predire il genere dalla profondità di solco in entrambi gli emisferi destro e sinistro con una performance leggermente migliore nell'emisfero sinistro (coefficiente di Cohen d = 0.99 nella Tabella 1). Ciò potrebbe indicare che questo attributo corticale riguarda le connessioni delle differenze di genere più discriminanti. Per esempio (Gur e Gur 2017a), ha scoperto che le femmine hanno una migliore velocità di memoria e precisione, mentre (Im et al. 2008) ha scoperto che la profondità di solco gioca un ruolo importante nella costruzione della memoria, che potrebbe dare qualche idea sulle differenze di genere.

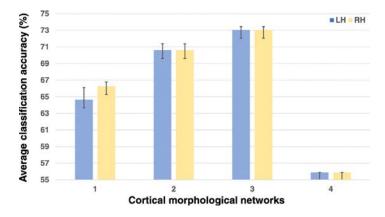


Fig. 3: Precisione di classificazione di genere per gli emisferi sinistro e destro (LH e RH). Sono state utilizzate quattro misure corticali: (1) massima curvatura principale, (2) rete di spessore corticale, (3) rete di profondità di solco e (4) rete di curvatura media. Riportiamo l'accuratezza media di classificazione attraverso quattro diverse strategie di convalida incrociata: leave-one-out, 5-fold e 10-fold, usando tutte le misure corticali

CMN (ma	ximum	principal curvature)		
Left hemisphere		Right Hemisphere		
(Entorhinal Cortex <-> Pericalcarine Cortex)	0.07	7 (Entorhinal Cortex <-> Pericalcarine Cortex)		
(Entorhinal Cortex <-> Caudal Anterior-cingulate Cortex)	0.06	(Enfortinal Cortex <> Insula Cortex)	0.11	
(Entorhinal Cortex <-> Insula Cortex)	0.8	(Pericalcarine Cortex <-> Isthmus-Cingulate Cortex)	0.28	
(Entorhinal Cortex <-> Unmeasured Corpus Collosum)	0.04	(Entorhinal Cortex <-> Temporal Pole)		
(Caudal Anterior-Cingulate Cortex <-> Parahippocampal Gyrus)	0.31	0.31 (Entorhinal Cortex <>> Bank of the Superior Temporal Sulcus)		
CMN	mean c	ortical thikness)		
Left hemisphere		Right Hemisphere		
(Caudal Anterior-Cingulate Cortex <-> Superior Temporal Gyrus)	0.55	(Caudal Anterior-Cingulate Cortex <>> Superior Temporal Gyrus)	0.73*	
(Entorhinal Cortex <-> Transverse Temporal Cortex)	0.11	1 (Entorhinal Cortex <> Transverse Temporal Cortex)		
(Caudal Anterior-Cingulate Cortex <-> Insula Cortex)	0.56	(Caudal Anterior-Cingulate Cortex <>> Insula Cortex)		
(Entorhinal Cortex <-> Parahippocampal Gyrus)	0.15	(Entorhinal Cortex <> Parahippocampal Gyrus)		
(Pericalcarine Cortex <-> Rostal Anterior Cingulate Cortex)	0.55	(Pericalcarine Cortex <-> Rostal Anterior Cingulate Cortex)	0,47	
CMI	N (mean	sulcal depth)		
Left hemisphere Right Hemisphere		Right Hemisphere		
Entorhinal Cortex <-> Insula Cortex) 0.43 (Entorhinal Cortex <-> Insula Cortex)		(Entorhinal Cortex ←> Insula Cortex)	0.52	
(Entorhinal Cortex <-> Transverse Temporal Cortex)		(Superior Temoral Gyrus <-> Insula Cortex)		
(Caudal Anterior-Cingulate Cortex <-> Superior Frontal Gyrus)		(Insula Cortex <-> Medial Orbital frontal Cortex)		
(Caudal Anterior-Cingulate Cortex <-> Enterhinal Cortex)		(Entorhinal Cortex <-> Transverse Temporal Cortex)		
(Insula Cortex <-> Cuneus Cortex)	0.67	(Posterior Cingulate Cortex <-> Superior Temporal Gyrus)	0.87*	
CMN (i	mean av	erage curvature)		
Left hemisphere		Right Hemisphere		
(Entorhinal Cortex <-> Isthmus-Cingulate Cortex)	0.07	(Entorhinal Cortex <-> Lateral orbital frontal Cortex)	0.35	
(Entorhinal Cortex <-> Rostal Anterior Cingulate Cortex)	0.28	(Entorhinal Cortex <-> Pars Opercularis)	0.24	
(Entorhinal Cortex <-> Posterior Cingulate Cortex)	0.11	1 (Entorhinal Cortex <→ Rostal Anterior Cingulate Cortex)		
(Entorhinal Cortex <-> Pericalcarine Cortex)	0.25	(Entorhinal Cortex <-> Isthmus Cingulate Cortex)		
(Entorhinal Cortex <-> Caudal Anterior-Cingulate Cortex)	0.2	(Entorhinal Cortex <> Caudal Anterior Cingulate Cortex)	0.19	

Tabella 1: Secondo Cohen (1988), un effetto di d=0,8 costituisce un effetto evidente (in grassetto), d=0,5 un effetto medio (in corsivo), e d=0,2 un effetto piccolo. (*) Regioni con differenze significative tra uomini e donne. n.s., differenze non significative tra maschi e femmine. Le connessioni cerebrali che sono state riprodotte attraverso misure corticali sono colorate.

ONECM TOTIBNAL N. 2 - MEDICINA DI GENEPE - DALLA NELIPORIOLOGIA AD LIN NILIOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUI

Per quanto ne sappiamo, mentre nessuno studio aveva indagato il ruolo della profondità di solco dell'emisfero sinistro nelle differenze di genere (Tian et al. 2011), si è scoperto che i maschi e le femmine sono entrambi globalmente efficienti nel loro emisfero destro ma le femmine sono più efficienti localmente nel loro emisfero sinistro, il che indica forti differenze legate al genere nell'emisfero sinistro.

3.2. RISULTATI D DI COHEN'S CHE RIVELANO LA CMN PIÙ DISCRIMI-NANTE PER IL GENERE

Approfittando di 698 individui sani (390 femmine e 308 maschi) tutti di età compresa tra 21 e 23 anni e selezionando le prime 5 caratteristiche altamente classificate derivate da inFS condivise attraverso i 3 diversi schemi CV, abbiamo identificato le caratteristiche morfologiche di connessione più discriminanti validate in modo incrociato che codificano le differenze di genere per ogni misura corticale come mostrato nella tabella 1. Infatti, con un d = 0.99, la connessione morfologica tra la corteccia cingolata anteriore caudale e il giro frontale superiore nell'emisfero sinistro è risultata come più discriminante tra cortecce maschile e femminile, che è in linea con i risultati di precisione di classificazione da classificatore SVM in (Fig. 3). Inoltre, la connessione tra la corteccia cingolata posteriore e il giro temporale superiore ha ottenuto il secondo punteggio con d = 0.87 e quella tra il giro temporale superiore e la corteccia insulare ha ottenuto il terzo punteggio d = 0.86. La connessione morfologica tra la corteccia frontale orbitale mediale e la corteccia insulare aveva un coefficiente d = 0,77 e la quinta connessione morfologica corticale più discriminante è stata ritrovata tra la corteccia cingolata anteriore caudale e il giro temporale superiore con d = 0.73. Abbiamo trovato che le prime quattro di queste cinque connessioni più discriminanti sono derivate dalla profondità di solco, che si è dimostrata essere il miglior attributo corticale per la previsione di genere come mostrato in (Fig. 3).

3.3. APPROFONDIMENTI SULLE 5 CONNESSIONI MORFOLOGICHE

Singer et al. (2009) hanno scoperto che la corteccia insulare è altamente impegnata nell'elaborazione emotiva (Jabbi et al. 2007; Saarela et al. 2006; Singer et al. 2004, 2006, 2008). Si è anche scoperto che la corteccia dell'insula (in particolare la sua parte anteriore, conosciuta come insula anteriore) ha un ruolo significativo nell'empatia e l'elaborazione emotiva come rivela il test di bevande piacevoli / sgradevoli riportato in Jabbi et al. (2007). Questi risultati sono ben supportati dal fatto che la corteccia insulare è anatomicamente correlata all'amigdala (Diano et al. 2017), conosciuta come uno dei processori emotivi più performanti nel cervello umano. Un altro studio condotto da Chang et al. (2010) ha trovato che il giro temporale superiore ha un ruolo rilevante nell'elaborazione fonetica a causa della sua alta reattività al discorso, il che sostiene la convinzione che il giro temporale superiore sia un processore del linguaggio ad alte prestazioni.

Inoltre, come riportato in Boisgueheneuc et al. (2006), il giro frontale superiore sinistro risulta avere un ruolo significativo nella costruzione della rete neurale della memoria di lavoro. Inoltre, la corteccia cingolata anteriore caudale è notoriamente coinvolta nel sensorio-motorio: Naito et al. (2000) ha scoperto che questa regione è altamente coinvolta nelle reazioni motorie garantendo la velocità di questi ultimi. In un altro studio (Addis et al. 2007), ha scoperto che la corteccia cingolata posteriore è attiva quando le persone recuperano i loro ricordi autobiografici o pianificano il futuro, e questo potrebbe far pensare che la corteccia cingolata posteriore è impegnata nelle attività di memoria a lungo termine.

Pertanto, il fatto che la connettività tra la corteccia cingolata anteriore caudale e il giro frontale superiore nell'emisfero sinistro sia un biomarcatore delle differenze di genere è supportato dalla letteratura: essa sostiene che i maschi superano le femmine nei compiti motori e hanno una migliore memoria di lavoro. Inoltre, la connettività tra il giro temporale superiore e la cortec-

cia cingolata posteriore giustifica perché le femmine hanno risultati più alti nei compiti verbali e di memoria rispetto ai maschi (Gur e Gur 2016; Hedges e Nowell 1995). Infine, la connettività che collega il giro temporale superiore alla corteccia insulare è ritenuta un significativo biomarcatore di differenze di genere in cui le femmine sono note per ottenere risultati migliori nell'elaborazione delle emozioni e del linguaggio.

Per ogni emisfero corticale, abbiamo confrontato diverse CMN tra maschi e femmine ed esaminato le loro interazioni con il genere. Per ogni misura corticale, la tabella 1 mostra le prime 5 connessioni morfologiche cerebrali più discriminanti rivelate in modo coerente dalle nostre tre analisi di validazione incrociata. Utilizzando la misura massima di curvatura principale, la connessione più rilevante per entrambi gli emisferi è quella che collegava la corteccia entorinale e la corteccia pericalcarina. Utilizzando lo spessore corticale, la connessione più discriminante per genere era quella che collegava la corteccia cingolata anteriore caudale con il giro temporale superiore per entrambi gli emisferi. Utilizzando la profondità di solco, abbiamo trovato che la connessione tra la corteccia entorinale e la corteccia insula era più discriminante. Per quanto riguarda la misura della curvatura media, la connessione tra la corteccia entorinale sinistra e la corteccia cingolata dell'istmo e la corteccia entorinale destra e la corteccia frontale orbitale laterale sono state identificate come discriminanti di genere. La figura 2 mostra le prime 5 connessioni più discriminanti tra i cervelli maschili e femminili in media su tutte e quattro le misure corticali. È interessante notare che, per entrambi gli emisferi, abbiamo trovato che la corteccia entorinale agisce come un 'hub' morfologico in CMNs derivati da misure 1,2 e 4, mentre la corteccia cingolata anteriore caudale agisce come un hub in CMNs costruito utilizzando la profondità di solco.

Dati i risultati che abbiamo trovato quando abbiamo cercato le prime 5 connettività che differenziano i maschi dalle femmine, sia la corteccia entorinale che la corteccia cingolata anteriore caudale hanno agito come hub di connessione morfologica.

Abbiamo anche trovato un modello ricorrente in cui la maggior parte delle connettività più discriminanti avveniva in regioni legate alla memoria che si collegavano a regioni legate al contesto motorio o emozionale. Sapendo che le femmine sono migliori nell'elaborazione emotiva e del linguaggio e i maschi sono migliori nei compiti motori, possiamo concludere tre risultati principali: (i) dato che la memoria è altamente impegnata nel processo di apprendimento, abbiamo trovato che i maschi e le femmine imparano in modi diversi: i maschi imparano di più attraverso esperienze motorie mentre le femmine imparano di più da esperienze emotive che ci portano a (ii): considerare che gli ormoni ovarici giocano un ruolo importante nel modellare l'elaborazione emotiva e quindi il processo di memorizzazione e apprendimento nelle femmine, l'assenza di questi ormoni dopo la menopausa potrebbe giustificare perché le donne sono più inclini alla demenza e altre malattie neurodegenerative (Truzzi et al. 2012), e (iii) alcune delle principali connettività discriminative sono leggermente diverse tra gli emisferi, il che giustifica l'asimmetria di connessione del cervello umano (McGlone 1980). I nostri risultati sono in linea con la letteratura e potrebbero spiegare diversi risultati comportamentali e fisiologici.

Questi risultati potrebbero essere interpretati in modo comportamentale e quindi politico in modo da risolvere le leggi a lungo dibattute per raggiungere l'equità di genere. Secondo alcune sensibilità le differenze di genere possono giustificare la grande varietà di teorie proposte che suggeriscono che l'uguaglianza di genere non garantisce necessariamente l'equità di genere, che le femmine e i maschi hanno bisogno di trattamenti diversi soprattutto quando si tratta di affrontare i disturbi psicologici e che i maschi e le femmine devono ricevere un'educazione diversa.

Tuttavia, per sostenere la trasparenza scientifica, devono essere individuate alcune limitazioni. Da un lato, questo studio è stato realizzato su una fascia d'età ristretta (tutti i soggetti avevano un'età compresa tra i 21 e i 23 anni). Inoltre, è stato condotto senza alcuna esperienza comportamentale di supporto. Abbiamo intenzione di indagare il legame tra le connettività morfologiche

discriminanti di genere in relazione al comportamento nel nostro lavoro futuro.

4. CONCLUSIONE

In questo articolo abbiamo presentato il primo studio che indaga la morfologia di connessione della corteccia responsabile delle differenze di genere, utilizzando reti morfologiche corticali di una popolazione di 698 individui. Abbiamo proposto un quadro di classificazione di genere che sfrutta un metodo che seleziona delle caratteristiche di riferimento. Identificando le connessioni riprodotte attraverso diverse strategie di convalida incrociata, abbiamo scoperto che le connessioni corticali morfologiche che coinvolgono la (corteccia entorinale ↔ corteccia cingolata anteriore caudale) e la (corteccia entorinale ↔ corteccia temporale trasversale) hanno agito come connessioni più discriminanti per le differenze di genere. Queste sono situate in regioni legate alla memoria legate all'elaborazione emotiva o all'elaborazione motoria. Le reti morfologiche corticali sono una rappresentazione connettiva che nasce del connettoma cerebrale, e che può fornirci intuizioni senza precedenti sulle differenze di genere in relazione al comportamento, all'apprendimento e alla cognizione. Nel nostro lavoro futuro, indagheremo il rapporto genere-comportamento usando le CMN sia in popolazioni sane che con disturbi.

6 - DIFFERENZE DI SESSO NELLA MATERIA GRIGIA E BIANCA DEL CERVELLO IN GIOVANI ADULTI SANI: CORRELAZIONI CON LE PRESTAZIONI COGNITIVE

Tratto e tradotto da



Gur, R. C., Turetsky, B. I., Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P., & Gur, R. E. (1999). Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. Journal of Neuroscience, 19(10), 4065-4072

DOI: 10.1523/INEUROSCI.19-10-04065.1999

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

Le differenze di sesso nell'anatomia del cervello possono spiegare alcune differenze documentate nel comportamento. Le donne si comportano meglio degli uomini nei compiti verbali e di memoria, mentre gli uomini eccellono nei compiti spaziali (Maccoby e Jacklin, 1974; Delgado e Prieto, 1996; Caplan et al., 1997; Collins e Kimura, 1997; McGivern et al., 1997). Queste differenze sono state attribuite alla variazione nella specializzazione emisferica della funzione corticale. Sebbene l'emisfero sinistro sia generalmente dominante nell'elaborazione verbale e il destro in quella spaziale (per una revisione, vedi Springer e Deutsch, 1998), alcuni studi neuropsicologici hanno suggerito una minore specializzazione emisferica nelle donne rispetto agli uomini (Witelson, 1976) (per una revisione, vedi Hiscock et al., 1995).

I substrati neuroanatomici per l'asimmetria funzionale sono stati suggeriti dal maggior volume delle regioni corticali di sinistra dedicate al linguaggio (Geschwind e Levitsky, 1968), e sono

state osservate delle differenze di sesso in tali regioni (Schlaepfer et al., 1995; Witelson et al., 1995; Harasty et al., 1997). Sono state trovate delle differenze di sesso anche nella morfometria del corpo calloso (Witelson, 1989; Steinmetz et al., 1995). Poiché il callo è costituito da fibre di collegamento mieliniche, i volumi callosi più grandi nelle donne sono stati interpretati come un mezzo per una migliore comunicazione interemisferica, quindi con una minore necessità di specializzazione funzionale dei due emisferi (Witelson, 1989). Questi risultati sono stati contestati come un sottoprodotto del volume cranico (Jäncke et al., 1997), e gli studi che correlano il volume del callo e le prestazioni cognitive hanno dato risultati contrastanti (Hines et al., 1992; Clarke e Zaidel, 1994).

Questi risultati sottolineano la necessità di considerare il volume cranico quando si cercano differenze anatomiche regionali. I dati di perfusione hanno indicato una percentuale più alta di tessuto a svuotamento rapido, presumibilmente materia grigia, nell'emisfero sinistro (Gur et al., 1980) e nelle donne (Gur et al., 1982). Tuttavia, il metodo era limitato a misurare la corteccia superficiale e solo per la percentuale relativa a un compartimento combinato di materia bianca e tessuto extracerebrale. Si possono realizzare delle misure neuroanatomiche migliori con la risonanza magnetica quantitativa, utilizzando algoritmi di segmentazione dei tessuti (Kohn et al., 1991; Filipek et al., 1994; Pfefferbaum et al., 1994; Blatter et al., 1995; Passe et al., 1997; Coffey et al., 1998). Tali metodi riportano risultati coerenti con una percentuale proporzionalmente più alta di materia grigia nelle donne. Filipek et al. (1994) hanno studiato 20 giovani adulti e hanno riportato che, mentre gli uomini avevano volumi cerebrali più grandi delle donne, la differenza raggiungeva la significatività per la materia bianca WM [White Matter], ma non per la materia grigia GM [Grey Matter]. Allo stesso modo, Passe et al. (1997) hanno riferito che le differenze di dimensioni cerebrali tra i sessi erano principalmente attribuibili al volume della materia bianca. Le differenze di sesso nelle proporzioni

compartimentali per l'intero spazio sovratentoriale non sono state esaminate.

Stabilire che i risultati anatomici fanno da substrato per le differenze di sesso nelle prestazioni richiede un'associazione tra il volume del tessuto e le prestazioni su compiti verbali e spaziali. Le correlazioni tra volume e misure di performance sono state generalmente piccole ma coerenti (Andreasen et al., 1993; Kareken et al., 1995; Reiss et al., 1996). Tuttavia, nessuno studio ha affrontato le differenze di sesso che integrano le misure neuroanatomiche con quelle cognitive.

Abbiamo descritto una procedura automatizzata per la segmentazione dei tessuti dei compartimenti intracranici legati alla citoarchitettura e alla connettività: GM-il tessuto somatodendritico dei neuroni (corticale e profondo), WM-il compartimento assonale delle fibre di connessione mielinizzate, e CSF (Kohn et al., 1991; Yan e Karp, 1994a). Il presente studio ha applicato questo algoritmo per esaminare le differenze di sesso nella composizione del cervello sovratentoriale per un campione prospettico di giovani adulti sani.

1. SOGGETTI E METODI

1.1 DISEGNO DELLO STUDIO E POPOLAZIONE

Il campione è stato reclutato per studiare la funzione cerebrale in persone sane e per servire come soggetti di confronto normativo per studi clinici. Gli 80 adulti destrimani, 40 uomini e
40 donne, età 18-45 anni, sono stati ammessi consecutivamente
ai protocolli e reclutati tramite pubblicità sui giornali della comunità. Sono stati sottoposti a dettagliate valutazioni mediche,
neurologiche, psichiatriche e neurocognitive per escludere un
passato di malattie che influenzano la funzione cerebrale, nonché la malattia psichiatrica maggiore nei parenti di primo grado
(Shtasel et al., 1991; Kareken et al., 1995). [...]



1.2 MISURAZIONE MRI

La risonanza magnetica assiale con spin eco è stata fatta su uno scanner General Electric 1.5 Tesla con un tempo di ripetizione di 3000 msec e tempi di eco di 30 e 80 msec in piani paralleli all'asse canto meatale con risoluzione in plane di 0.859 × 0.859 mm, 5 mm di spessore fetta, e senza lacune. Le immagini sono state appiattite lungo l'asse commissurale anteriore-posteriore per standardizzare per l'inclinazione della testa e sono stati importati elettronicamente nel pacchetto software di segmentazione.

1.2.1. Valutazione neuroradiologica della RM

Tutte le scansioni MRI sono state valutate neuroradiologicamente per la qualità tecnica e le anomalie grossolane; non ne è stata trovata nessuna. È stato incluso nelle analisi solo il tessuto sovratentoriale, e quindi il cervelletto e i nuclei del tronco encefalico sono stati esclusi. Il risultato è stato ottenuto utilizzando le linee guida standard, come mostrato nel dettaglio da R. E. Gur et al. (1991). Questa procedura affronta diverse questioni. In primo luogo, i lobi occipitali spesso proiettano sulla stessa sezione degli emisferi del cervelletto e del tronco encefalico. Poiché il tentorio si inclina, nella parte superiore al centro, i margini dovevano essere riconciliati, e doveva essere sottratto il CSF nelle cisterne cerebellari superiori e nei quadrigemini. In secondo luogo, è stata esclusa la sella turcica perché l'ampliamento dello spazio del CSF dentro e intorno all'ipofisi dipende dall'integrità dei diaframmi della sella. Tuttavia, è stato incluso il CSF nella cisterna chiasmatica. In terzo luogo, c'erano altre variabili anatomiche come la porzione superiore del mesencefalo e le cisterne davanti ad esso. È stata tracciata una linea che collegava i due peduncoli cerebrali con l'arteria basilare, ed è stato escluso il tronco cerebrale dietro ad essa. Sono stati inclusi anche la porzione più alta del mesencefalo e il CSF nella cisterna chiasmatica anteriore a questa, insieme alle strutture dell'ipotalamo (inclusi i corpi mammillari, il tuber cinereum e il peduncolo infundibolare, e il chiasma ottico).



1.2.2. Misure neuroanatomiche

Il volume del cervello è stato estratto rimuovendo digitalmente il cuoio capelluto, il cranio e le meningi, e utilizzando una soglia ottimale e operazioni morfologiche sull'intensità dell'immagine e la distanza di smusso (Borgefors, 1986; Yan e Karp, 1994b). La distanza di smusso è un'approssimazione facilmente calcolabile misurando la distanza da qualsiasi punto alla superficie della testa. [...] Le interazioni spaziali tra le etichette dei voxel adiacenti sono state modellate come un campo casuale di Markov con un sistema di neighborhood tridimensionale del secondo ordine in cui vengono utilizzati diversi potenziali per le direzioni in-plane e assiali, tendendo conto delle dimensioni anisotrope dei voxel. L'algoritmo fa una segmentazione iniziale usando il clustering K-means in base all'intensità dell'immagine. Poi la segmentazione viene migliorata stimando ripetutamente l'intensità media (che varia spazialmente) di ogni compartimento adattando una B-spline sull'intera immagine e risegmentando l'immagine in compartimenti, massimizzando poi la probabilità a posteriori (MAP [Maximizing A Posteriori]) con l'algoritmo ICM (Besag, 1986). Il numero di punti di controllo della spline viene aumentato gradualmente. La combinazione della rappresentazione spline e dell'adattamento rende la segmentazione più accurata e robusta (Fig. 1).

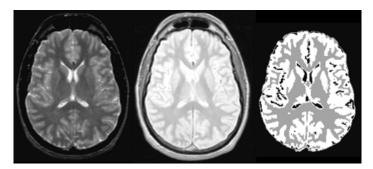


Fig. 1: Illustrazione del processo di segmentazione MRI che mostra un'immagine acquisita, pesata su T2 (sinistra), un'immagine di densità protonica (centro), e l'immagine segmentata (destra) in cui la GM è raffigurata in bianco, WM in grigio chiaro, e CSF in nero.



1.2.3. Misurazione neuropsicologica

Come parte della valutazione neurocognitiva, ai soggetti sono stati somministrati due test di abilità verbale: la subscala Vocabolario della Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R; Wechsler, 1981) e il California Verbal Learning Test (CVLT; Delis et al., 1987) più due test spaziali: la subscala Block Design della WAIS-R e il test Judgment of Line Orientation (Benton et al., 1983). I test sono stati somministrati entro una settimana dallo studio di risonanza magnetica da neuropsicologi addestrati a procedure standard. Per la media e i contrasti dimensionali, i punteggi dei singoli test sono stati convertiti in equivalenti standard (z-scores) e mediati per produrre indici di performance globali, verbali e spaziali. Per testare se il nostro campione replica la scoperta riportata di una migliore performance verbale rispetto a quella spaziale nelle donne rispetto agli uomini, abbiamo calcolato un indice di "superiorità verbale" sottraendo il verbale meno lo spaziale.

2. RISULTATI

Per evitare di aumentare la probabilità di errore di tipo I ("experimenter-wise"), abbiamo limitato l'analisi dei dati a testare le ipotesi specifiche su un numero ridotto di misure dipendenti. Abbiamo applicato test a una coda guando un'ipotesi prevalente prevede una scoperta specifica (ad esempio, ci si aspetta che l'età sia correlata negativamente con il volume; ci si aspetta che il volume sia correlato positivamente con le prestazioni), ma non abbiamo corretto i valori di p per confronti multipli per tali analisi che confermano delle ipotesi. Per l'analisi principale delle differenze di sesso nei compartimenti cranici abbiamo applicato un modello misto di analisi multivariata della varianza (MANOVA), che è conservativo ma permette una migliore generalizzazione. Dapprima esamineremo gli effetti dell'età, poi presenteremo le differenze di sesso sulle misure volumetriche, e concluderemo correlando le misurazioni anatomiche con le prestazioni cognitive.

2.1. FEFETTI DELL'ETÀ

Un fattore importante da considerare quando si valutano sia il volume del cervello che le misure neurocognitive è l'effetto dell'invecchiamento. Tali effetti sono stati osservati durante l'intero corso della vita, con aumenti dall'infanzia alla prima età adulta, seguiti dal declino sia del volume parenchimale (Jernigan et al., 1990, 1991; Cowell et al., 1994; Blatter et al., 1995; Giedd et al., 1996a,b) che delle prestazioni cognitive (Van Gorp et al., 1990) (per una revisione, vedi Sternberg e Berg, 1992). Inoltre, tali studi hanno suggerito differenze di sesso nel tasso di declino associato all'età: gli uomini mostrano una maggiore riduzione del volume parenchimale (R. C. Gur et al., 1991; Cowell et al., 1994; Coffey et al., 1998). Pertanto, per valutare le differenze di sesso nelle relazioni tra volume e prestazioni serve prendere in considerazione l'età.

Anche se l'età del campione era limitata alla giovane età adulta, l'esame degli effetti dell'età sulle misure volumetriche e di performance è comunque informativo. Il nostro campione può estendere la caratterizzazione di questo processo alla giovane età adulta, e se ci sono correlazioni con l'età, è necessario esaminare se gli effetti sostengono la rimozione della varianza legata all'età. La correlazione tra età e volume intracranico totale era nulla (r =0,02), e ciò non indicava nessuna deriva nelle dimensioni della testa con l'età. Una correlazione piccola ma significativa è stata vista per il volume GM (r = -0.26; df = 78; p < 0.01). Questa correlazione era più alta negli uomini (r = -0.43; df = 38; p < 0.005) che nelle donne (r = -0.29; df = 38; b < 0.05, a una coda). L'età non correlava significativamente con i volumi WM o CSF. Per quanto riguarda le prestazioni, le correlazioni tra l'età e le prestazioni globali o verbali non erano significative né tra i gruppi né all'interno dei gruppi. La performance spaziale ha mostrato una correlazione piccola ma significativa per l'intero campione (r = -0.19; df = 73; p < 0.05, a una coda). Questa correlazione era più grande negli uomini (r = -0.35; df = 35; b < 0.025, a una coda), e marginale nelle donne (r =-0.19; df = 36; p = 0.114, a una coda). [...]

2.2. DIFFERENZE DI SESSO NEI VOI UMI COMPARTIMENTALI.

Come previsto, il volume intracranico in millilitri (ml), composto da parenchima, ventricoli e solchi (senza spazio subaracnoideo), era (media \pm SD) superiore per gli uomini (1352,2 \pm 104,9) rispetto alle donne (1154,4 \pm 85,1): t = 9,26; df = 78; p < 0,0001. La differenza (14,6%) cade tra la differenza di altezza (8,2%) e il peso (18,7%). Il volume parenchimale totale era 1229.6 \pm 106.2 (range, 1033.9-1469.4) negli uomini e 1072.3 \pm 71.5 (range, 895.4-1196.0) nelle donne: t= 7.77; df = 78; p < 0.0001. Questi dati si confrontano bene con le stime basate sullo spostamento del liquido e con altri studi di risonanza magnetica (Pakkenberg e Voight, 1964; Jernigan et al., 1990; Coffey et al., 1998). I volumi emisferici sono presentati nella Tabella 1, e tutti sono più alti negli uomini che nelle donne.

	Uomini		Donne		t(df = 78)			
	Media ± SD	Gamma	Media ± SD	Gamma	(allp < 0,001)			
GM								
L	343.7 ± 34.3	255.9413.3	319.3 ± 26.6	253.2-373.0	03.55.00			
R	342.6 ± 34.3	252.8-409.1	319.7 ± 26.4	259.9-372.7	03.33.00			
WM								
L	271.9 ± 33.4	216.0-374.7	216.4 ± 17.5	184.2-265.7	09.31.00			
R	271.5 ± 33.7	213.1-373.1	217.0 ± 17.5	180.0-257.4	09.08.00			
CSF								
L	60.5 ± 18.9	23.6-108.0	41.4 ± 17.8	14.4-79.8	05.06.00			
R	62.1 ± 19.4	21.5-107.9	40.8 ± 17.2	15.8-71.2	05.21.00			

Tabella 1. Medie e range (in ml) dei volumi emisferici per i tre compartimenti cranici negli uomini e nelle donne

L'esame della relazione tra il volume cranico totale e il volume dei suoi tre compartimenti (Fig. 2) indica una divergenza tra uo-

mini (Fig. 2a) e donne (Fig. 2b). Sia negli uomini che nelle donne GM e WM sono correlati con il volume cranico totale (uomini: r = 0.71 e 0.76 per GM e WM; donne: r = 0.76 e 0.74, rispettivamente; df = 38; p < 0.001). Tuttavia, nel testare l'uguaglianza delle pendenze per le linee di regressione utilizzando il metodo di Kleinbaum e Kupper (1978), abbiamo trovato che, mentre gli uomini hanno la stessa pendenza per GM (0,46 \pm 0,07) e WM (0,48 \pm 0,07, non significativamente diverso), nelle donne la pendenza per GM (0.47 ± 0,07) è identica a quella degli uomini, ma la pendenza per la WM (0,30 ± 0,04) è significativamente più bassa rispetto alla GM nelle donne (t = 2,11; df = 38; b < 0,05, a due code) e rispetto alla WM negli uomini (t = 2,23; df = 78; p < 0,025, a due code). Così, negli uomini un aumento del volume cranico è associato a un aumento proporzionale di GM e WM, mentre nelle donne l'aumento di WM in funzione del volume cranico è a un tasso inferiore. La correlazione tra il volume del CSF e il volume cranico non era significativa negli uomini (r = 0.15; df = 38) ma era significativa nelle donne (r = 0.56; df = 38; b < 0.01). La differenza di sesso nella pendenza di questa associazione non era significativa: t = 1,73; df = 38; p = 0,08.

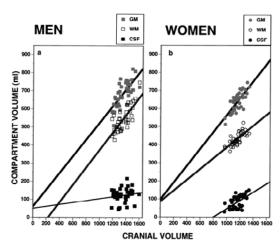


Fig. 2: Scatter plot e linee di regressione per la materia grigia (GM), materia bianca (WM), e CSF in opposizione ai volumi cranici negli uomini (sinistra, quadrati) e nelle donne (destra, cerchi).

Il volume intracranico era di 53.1 ± 4.0% (42.0-61.3) GM, 38.9 ± 3,0% (34,346,8) WM, e 8,0 ± 2,9% CSF. Questi valori sono paragonabili alle stime di altri metodi simili (Risberg et al., 1975; Miller et al., 1980; Filipek et al., 1994; Coffey et al., 1998). L'ipotesi delle differenze di sesso nella distribuzione e nell'asimmetria dei tessuti è stata testata utilizzando un modello misto MANOVA, con effetti fissi per il Compartimento (GM, WM, CSF, fattore delle misure ripetute) e il Sesso (fattore di raggruppamento) e un effetto casuale per i soggetti. L'analisi delle proporzioni di un tutto, come le percentuali di GM, WM e CSF che compongono il volume cranico, ha un grande potenziale di risultati errati. Questo fatto è stato riconosciuto originariamente da Karl Pearson stesso ed è stato ampiamente discusso in Aitchison (1986). Il cosiddetto vincolo della "somma unitaria" (la somma di queste tre proporzioni deve essere uno) provoca correlazioni spurie quando delle proporzioni multiple sono contenute in un modello di regressione e non vengono fatte le opportune correzioni. Per affrontare questo problema, abbiamo incluso il volume intracranico come covariata nei modelli di regressione per le proporzioni. [...]

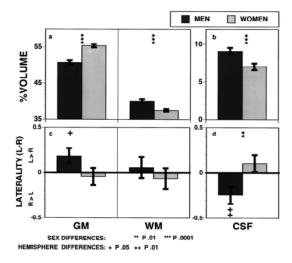


Fig. 3: Percentuali medie ± SEM di tessuto e CSF mediate bilateralmente (in alto) e studiate come indice di lateralità (sinistra meno destra, in basso) in uomini (barre scure) e donne (barre chiare).

C'erano anche significative differenze di sesso per le asimmetrie emisferiche, con maggiori asimmetrie nella percentuale di GM e la percentuale di CSF negli uomini rispetto alle donne (Fig. 3c,d). Come con133xenon, la percentuale di GM era più alto a sinistra per gli uomini: era differenza sinistra-destra era = $0.19 \pm 0.09\%$ (t = 2.16; df = 38; p < 0.05, a una coda). La WM era simmetrica (0,06 \pm 0,12, t \leq 1), ma la percentuale di CSF era più alta a destra (-0.25 ± 0.09 ; t = 2.56; df = 38; p < 0.01, a due code). Questa asimmetria del CSF negli uomini era evidente nel CSF sulcale $(0.24 \pm 0.09; t = 2.67; df = 38; p = 0.011, a due code)$ ma non ventricolare (0,01 \pm 0,03; $t \le 1$). Nessuna asimmetria era significativa nelle donne, e la differenza nei gradienti di lateralità tra uomini e donne era significativa: più valori positivi per GM (t = 1.77; df = 78; p <0.05, a una coda) e più valori negativi per CSF (t = 2.59; df = 78; p < 0.01, a due code). Si noti che gli effetti emisferici sono abbastanza piccoli in termini assoluti e non mascherano le principali differenze di sesso nei volumi grezzi. Così, anche se gli uomini hanno una maggiore percentuale di GM nell'emisfero sinistro rispetto al destro, mentre le donne hanno

Una spiegazione alternativa per la più alta percentuale di GM nelle donne è che la linea di regressione relativa a GM e WM non passa attraverso l'origine; quindi la percentuale di GM diminuirà in funzione del volume del cervello anche se uomini e donne hanno esattamente lo stesso rapporto tra i volumi dei tessuti. Per esempio, Jäncke et al. (1997) hanno riportato che le differenze legate al sesso nella morfometria del corpo calloso riflettono in realtà un effetto più generale sulle dimensioni del cervello; se i campioni femminili e maschili sono uguali per dimensioni del cervello, non dovrebbero esserci differenze nelle dimensioni del loro corpo calloso. Inoltre, lo spessore della fetta di 5 mm può introdurre effetti di volume parziale a cui le donne saranno più suscettibili a causa dei loro volumi cranici più piccoli. Abbiamo studiato se questo possa spiegare la differenza nella percentuale di GM confrontando i 21 uomini e 14 donne con una gamma so-

GM simmetrico, le donne hanno ancora una percentuale più

alta di GM rispetto agli uomini in entrambi gli emisferi.

vrapponibile di volumi intracranici (1100-1350 ml). Questi gruppi non differivano nel volume intracranico (uomini, 1265.9 \pm 46.3; donne, 1244.2 \pm 45.7; t = 1.37; df = 33, non significativo), ma le donne avevano una percentuale più alta di GM (54.5 \pm 3.2) rispetto agli uomini (50.9 \pm 3.9): t = 2.86; df = 33; p = 0.007. Questo indica una differenza di sesso indipendente dalle dimensioni della testa. Infine, la differenza è rimasta quando il volume intracranico, l'altezza e il peso sono stati inseriti come covariate in MAN-

2.3. CORRELAZIONI CON LE MISURE DI PERFORMANCE

COVA, sia sulla percentuale che sui valori volumetrici grezzi.

Questi risultati anatomici potrebbero fornire substrati neurali per le differenze di sesso nella cognizione se il volume correlasse con le prestazioni su compiti verbali e spaziali. Abbiamo in primo luogo esaminato se questo campione mostrava la studiata differenza di sesso di migliori prestazioni verbali piuttosto che spaziali delle donne rispetto agli uomini. Uomini e donne non differivano nel punteggio di prestazione globale (media di verbale e spaziale) $(0.24 \pm 0.65 \text{ e } 0.06 \pm 0.81, \text{ rispettivamente}; t = 1.08;$ df = 73; non significativamente diverso). Tuttavia, come previsto, l'indice di "superiorità verbale" (verbale meno spaziale) era positivo nelle donne $(0.42 \pm 0.84; t \text{ appaiato} = 2.98; df = 38; p <$ 0,01) e negativo negli uomini (-0.35 ± 0.91 ; t appaiato = 2,37; p < 0.025), e i due gruppi differivano (t = 3.76; df = 78; p < 0.001). Questa differenza è attribuibile principalmente ai compiti spaziali in cui gli uomini (0,42 ± 0,86) erano meglio delle donne $(-0.14 \pm 0.93; t = 2.71; df = 78; p < 0.01)$, mentre la differenza di sesso nella direzione opposta per i compiti verbali (uomini, 0,06 + 0.71; donne, 0.26 + 0.88) non era significativa (t = 1.06).

Le prestazioni globali erano correlate con i volumi intracranici per l'intero campione (r = 0.41; df = 78; p < 0.001, a una coda), così come per gli uomini (r = 0.39; df = 38; p < 0.01) e le donne (r = 0.40; df = 38; p < 0.001) considerati separatamente, il che corrobora ulteriormente il significato funzionale dei risultati neuroanatomici. La correlazione tra il volume intracranico e le

prestazioni verbali non era significativa per l'intero campione o per gli uomini, ma il volume cranico correlava con le prestazioni verbali nelle donne (r = 0.40; df = 38; b < 0.01, a una coda). La performance spaziale era correlata al volume cranico per l'intero campione (r = 0.51; df = 78; p < 0.001) così come per uomini e donne considerati separatamente (r = 0.35; df = 38; p < 0.025; e r = 0.57; df = 38; p < 0.001, rispettivamente). Anche se queste correlazioni sono moderate, gli scatter plot suggeriscono che le relazioni erano abbastanza uniformi attraverso la gamma di valori di volume e prestazioni sia per GM che WM (Fig. 4a,b), mentre le correlazioni con i volumi CSF erano nulle. È degno di nota che, mentre uomini e donne avevano la stessa pendenza per la regressione delle prestazioni globali sul volume (Fig. 4a), le donne hanno mostrato pendenze più alte di prestazioni migliori associate a un aumento del volume della materia bianca (t = 3,13; p < 0,005). C'era qualche divergenza in questo modello di correlazioni tra i punteggi delle prestazioni verbali e spaziali (Fig. 4c-f). Le prestazioni verbali non correlavano con il volume di GM nell'intero campione né negli uomini o nelle donne considerati separatamente (Fig. 4c). La WM non era correlata alle prestazioni verbali per l'intero campione, ma ha mostrato correlazioni significative quando uomini e donne sono stati considerati separatamente (Fig. 4d). Come per il punteggio globale, la linea di regressione per la WM era più ripida nelle donne (t = 2,62; p < 0,01). Le prestazioni spaziali erano correlate sia con i volumi di GM sia di WM per l'intero campione e per uomini e donne separatamente (Fig. 4e,f). Ancora una volta, la linea di regressione per WM era più ripida nelle donne che negli uomini (t = 2.56; p < 0.01). In contrasto con le correlazioni tra volumi assoluti e prestazioni, nessuna delle correlazioni con i valori percentuali o gradienti di lateralità (differenza tra gli emisferi) era predittiva delle prestazioni. Sembra che il volume puro del tessuto, piuttosto che la proporzione, sia associato a prestazioni migliori. Si noti che, nonostante la significativa differenza di sesso nelle prestazioni spaziali, la maggior parte delle donne ha ottenuto risultati comparabili agli uomini nei test spaziali. Tuttavia, solo una donna ha eseguito meglio di

1 SD sopra la media, rispetto a nove uomini in questo intervallo, sei dei quali avevano volumi di WM al di fuori della gamma di qualsiasi delle donne (Fig. 4d). Quindi, per i più alti livelli di prestazioni spaziali è richiesto un volume maggiore di quello consentito dal minore volume cranico delle donne, nonostante la loro regressione più ripida delle prestazioni spaziali sul volume della materia bianca. Queste conclusioni dovrebbero essere considerate provvisoriamente perché tali correlazioni potrebbero essere spurie, in attesa di replica in altri campioni dotati anche di una più ampia gamma di misure cognitive.

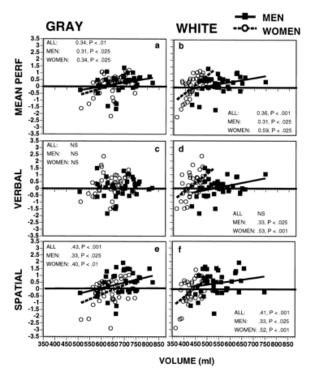


Fig. 4: scatter plot e linee di regressione per la materia grigia (colonna sinistra) e la materia bianca (colonna destra) rispetto alle prestazioni cognitive medie (riga superiore) e alle prestazioni verbali e spaziali (righe centrali e inferiori, rispettivamente) negli uomini (quadrati pieni, linea di regressione solida) e nelle donne (cerchi aperti, linea di regressione tratteggiata).

3. DISCUSSIONE

Prima di passare all'obiettivo principale dello studio sulle differenze di sesso nei volumi di tessuto, è degno di nota che le stime di volume con il nostro approccio di segmentazione automatizzata siano raffrontabili a quelle ottenute con metodi precedenti, con cervelli post-mortem (Pakkenberg e Voight, 1964; Miller et al., 1980) o con MRI quantitativa (Jernigan et al., 1990; Coffey et al., 1998). Inoltre, i volumi segmentati mostrano un'associazione simile con l'età per questa gamma ristretta di età, con la GM di volume che si riduce con l'età più della WM e l'effetto è più evidente negli uomini che nelle donne (Raz et al., 1997; Coffey et al., 1998). Questa somiglianza aggiunge affidabilità al metodo ma, forse perché i campioni maschili e femminili non differivano per età, la rimozione degli effetti dell'età tramite l'analisi di covarianza non ha influenzato i risultati.

Per quanto riguarda le differenze di sesso, queste sono state trovate in tutti e tre i principali compartimenti sovratentoriali. La constatazione che le donne hanno una percentuale più alta di GM rispetto agli uomini replica studi precedenti con il metodo di clearance 133xenon (Gur et al., 1982). Poiché i metodi si basano su principi e presupposti molto diversi, la replica aggiunge fiducia nel fenomeno. La metodologia più recente ha ulteriormente permesso la generalizzazione degli effetti al di là degli strati superficiali corticali del cervello che sono campionati dal metodo di clearance 133xenon. Essa ha anche stabilito effetti legati alle differenze di sesso e all'asimmetria emisferica nella WM e nel CSF, due compartimenti che non potevano essere risolti con il metodo di eliminazione del 133xenon. Abbiamo trovato che la più alta percentuale di GM nelle donne si abbina a una percentuale globalmente più alta di WM e percentuale di CSF negli uomini. Anche se studi precedenti con la risonanza magnetica non hanno valutato differenze di sesso comparabili nelle percentuali di tessuto, i nostri volumi grezzi sembrano coerenti con i loro rapporti di minore volume WM e CSF nelle donne rispetto agli uomini (Filipek et al., 1994; Passe et al., 1997). D'altra parte,

abbiamo trovato che il volume assoluto di GM era anche più basso nelle donne, mentre l'effetto di Filipek e colleghi in questa direzione non ha raggiunto la significatività statistica. Questo, tuttavia, molto probabilmente riflette la potenza statistica del nostro campione di maggiori dimensioni.

L'esame dei volumi nel contesto del volume cranico totale ha indicato che, mentre negli uomini c'era un aumento proporzionale di GM e WM in funzione del volume cranico, nelle donne la pendenza dell'aumento di WM era significativamente più bassa di quella per GM. Questa differenza di sesso nella composizione del tessuto intracranico può riflettere l'adattamento ai volumi cranici più piccoli delle donne. Il dimorfismo anatomico sessuale è stato comparabile almeno a partire dagli ominidi del Pleistocene medio (Arsuaga et al., 1997). Poiché il GM è il tessuto somatodendritico dove si computa, mentre il WM è il tessuto connettivo mielinizzato necessario per il trasferimento di informazioni attraverso regioni distanti, una percentuale più alta di GM nelle donne aumenta la proporzione di tessuto disponibile per i processi di calcolo. Questa è una strategia evolutiva ragionevole perché i crani più piccoli richiedono distanze più brevi per il trasferimento delle informazioni; quindi ci potrebbe essere relativamente meno bisogno di WM. La più alta percentuale di GM è bilaterale nelle donne, con effetti di lateralità - più alta percentuale emisferica sinistra di GM e percentuale emisferica destra di CSF - evidente solo negli uomini. Questo è coerente con alcuni dati comportamentali e neurobiologici che suggeriscono meno asimmetria emisferica nelle donne (Hiscock et al., 1995). In uno studio di risonanza magnetica funzionale Shaywitz et al. (1995) hanno osservato che per i compiti fonologici gli uomini hanno mostrato un'attivazione del giro frontale inferiore sinistro lateralizzato, mentre le donne hanno mostrato un'attivazione più bilaterale in questa regione. I risultati sono stati considerati coerenti con l'ipotesi che gli uomini sono più altamente lateralizzati per le funzioni linguistiche. D'altra parte, è degno di nota che le asimmetrie emisferiche per le nostre misure globali fossero piccole rispetto alle differenze di sesso nelle percentuali. Così,

mentre gli uomini hanno una percentuale relativamente più alta di GM a sinistra, hanno ancora una percentuale inferiore di GM rispetto alle donne in entrambi gli emisferi. Questo può essere diverso per le strutture più piccole.

I risultati anatomici suggeriscono alcuni paralleli tra le differenze di sesso nella cognizione e le differenze in GM perché le donne e l'emisfero sinistro del linguaggio hanno una percentuale più alta di GM, e in più le donne superano gli uomini nei compiti linguistici. Un esame diretto del significato funzionale di questi risultati anatomici era possibile attraverso le correlazioni tra il volume e le misurazioni di performance cognitiva. Considerati separatamente, i dati sulle prestazioni hanno replicato precedenti rapporti di migliori prestazioni verbali rispetto a quelle spaziali nelle donne rispetto agli uomini, a fronte di livelli complessivamente simili di prestazioni medie (Saykin et al., 1995; Delgado e Prieto, 1996; Caplan et al., 1997; Collins e Kimura, 1997; McGivern et al., 1997). La nostra scoperta di piccole ma significative correlazioni tra il volume parenchimale e le misurazioni globali delle prestazioni cognitive replica allo stesso modo i rapporti precedenti (Andreasen et al., 1993; Kareken et al., 1995; Reiss et al., 1996; Raz et al., 1998). L'esame dei nostri volumi segmentati di GM e WM indicava una differenza di sesso in questo rapporto. Sebbene la pendenza della relazione tra la GM e le performance fosse identica per uomini e donne, la pendenza per la WM era significativamente più ripida nelle donne che negli uomini. L'effetto è stato visto per la misurazione della performance globale così come per la performance verbale e spaziale considerata separatamente. Questo supporta l'idea che i crani più piccoli delle donne permettono un uso più efficiente della WM disponibile. Per il compito verbale, in cui la correlazione complessiva tra volume parenchimale e prestazioni è bassa, la percentuale più alta di GM nelle donne e la pendenza più ripida del miglioramento delle prestazioni con l'aumento della WM si combinano per conferire alle donne un vantaggio nelle prestazioni. Tuttavia, come si è visto dall'associazione tra il volume di WM e le prestazioni nei compiti spaziali, gli uomini possono eseguire meglio i com-

piti in cui un alto livello di prestazioni richiede grandi volumi di WM. Questo suggerisce che i compiti verbali richiedono meno trasferimento intraemisferico rispetto ai compiti spaziali e che le differenze di sesso nelle prestazioni dipendono dai requisiti relativi per GM e WM. Tuttavia, queste correlazioni potrebbero essere spurie e dovrebbero essere interpretate con estrema cautela. Testare questa ipotesi richiederebbe una gamma più ampia di compiti che mostrino differenze di prestazioni tra i sessi e forse la costruzione di nuovi compiti progettati per richiedere un'elaborazione altamente focale o il trasferimento di informazioni attraverso regioni corticali distanti.

La nostra constatazione di una proporzione complessiva di WM più bassa nelle donne sembra contrastare con i rapporti di volumi più elevati del corpo calloso (Witelson, 1989; Steinmetz et al., 1995), che è una struttura di materia bianca. Anche se questi risultati sono stati recentemente contestati come una conseguenza del volume cranico più piccolo (Jäncke et al., 1997), diversi ricercatori hanno riportato che le differenze di sesso nel callo hanno sostenuto le correzioni per il volume cranico (Steinmetz et al., 1995; Davatzikos e Resnick, 1998). Concepibilmente, uomini e donne differiscono nella quantità relativa di comunicazione inter e intra-emisferica. Questa possibilità può essere testata più specificamente utilizzando metodi di imaging neurocomportamentale e funzionale (Clarke e Zaidel, 1994).

Il presente rapporto è limitato alla distribuzione lorda del tessuto, e abbiamo esaminato solo il tessuto sovratentoriale. Una verifica più rigorosa delle ipotesi che collegano l'anatomia al comportamento può consentire di correlare le sottostrutture con specifici parametri neurocognitivi. La risonanza magnetica a più alta risoluzione permette la suddivisione delle strutture, ma l'interpretazione delle differenze regionali si basa sul riferimento ai valori di tutto il cervello e all'intero volume intracranico. Così, Giedd et al. (1996a) hanno trovato che la differenza di sesso nel volume cerebellare era paragonabile a quella del volume cerebrale. Tuttavia, l'esame del cervelletto e del tronco cerebrale può essere eseguito in modo più ottimale con procedure specia-

lizzate (Luft et al., 1998) e utilizzando seguenze pesate in T1 a più alta risoluzione. Questo potrebbe fare più luce sul coinvolgimento delle regioni infratentoriali nei processi motori e forse in quelli cognitivi più complessi (Malm et al., 1998). Queste differenze anatomiche possono avere delle implicazioni per i disturbi cerebrali, in cui le differenze di sesso sono state notate quanto a freguenza del disturbo e gravità (Weissman et al., 1993; Drislane et al., 1994; Gur et al., 1996; Pavami et al., 1996). Questa metodologia può essere estesa anche alla questione dell'orientamento sessuale (Wegesin, 1998). Per capire meglio gli effetti di queste differenze neuroanatomiche sul comportamento, crediamo che sarebbe anche utile ottenere misure ormonali funzionali e riproduttive. I parametri normativi sono un prerequisito per descrivere gli effetti delle disfunzioni cerebrali e il loro impatto differenziale negli uomini e nelle donne. Sarebbe di particolare rilevanza per le ipotesi evolutive determinare se questa divergenza legata al sesso nella composizione del tessuto cerebrale è unicamente umana.

PARTE II

CHE GENERE DI PATOLOGIA?

COME LE DIFFERENZE DI

GENERE SI RIPERCUOTONO

SU SINTOMATOLOGIA E

TRATTAMENTO:

ALCUNI ESEMPI

7 - DIFFERENZE LEGATE AL SESSO NELLA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA CON UN FOCUS SULLA DISFUNZIONE CARDIACA IN ONCOLOGIA

Tratto e tradotto da



D'Amario, D., Camilli, M., Migliaro, S. et al. Sex-Related
Differences in Dilated Cardiomyopathy with a Focus on Cardiac Dysfunction in
Oncology. Curr Cardiol Rep 22, 102 (2020).

https://doi.org/10.1007/s11886-020-01377-z

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE: CARDIOMIOPATIA DILATATIVA CON UN FOCUS SULLA CARDIO-ONCOLOGIA

La cardiomiopatia dilatativa (DCM [Dilated CardioMyopathy]) è una definizione generale utilizzata per descrivere gli effetti cardiaci di un ampio spettro di malattie, caratterizzate dalla dilatazione e disfunzione sistolica sinistra o bi-ventricolare in assenza di coronaropatia, ipertensione, malattia valvolare o congenita (McKenna et al., 2017). Comunque, le associazioni internazionali adottano una classificazione eterogenea: l'American Heart Association distingue tra cause genetiche, miste o acquisite, mentre la Società Europea di Cardiologia categorizza le varianti genetiche o non genetiche (Maron et al., 2006; Elliott et al., 2008).

Tra le eziologie riconosciute vi sono forme idiopatiche, che sono ancora le più comuni (Hershberger et al., 2013), e forme familiari, con estrema eterogeneità nel numero e nel tipo di geni coinvolti, sia strutturali che funzionali, che arrivano fino al 35% dei casi (Hershberger et al., 2010). Le forme infettive sono invece

sostenute principalmente da virus (es. Adenovirus spp., Coronavirus spp., Coxsackievirus spp., virus dell'influenza, Herpesviridae, Hepatoviridae, Parvovirus), seguiti da batteri e funghi, protozoi o elminti (Richardson et al., 1996). La cardiomiopatia associata al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è stata descritta per la prima volta a metà degli anni '80 ed è caratterizzata da allargamenti del LV [ventricolo sinistro, Left Ventricle] e disfunzione sistolica, dovuti a reazioni autoimmuni, miocardite, carenze nutrizionali o immunosoppressione grave. In questo sottogruppo di pazienti, la comparsa di DCM ha avuto un impatto negativo sulla sopravvivenza mediana, fino all'introduzione della terapia antiretrovirale (ART [AntiRetroviral Therapy]) che da un lato ha migliorato la prognosi, ma dall'altro può contribuire alla disfunzione miocardica (Bloomfield et al., 2015). Tra le malattie infettive che portano alla DCM, vale la pena notare la malattia di Chagas, determinata dalla trasmissione del protozoo Trypanosoma cruzi. È responsabile di un'ampia coorte di manifestazioni cardiologiche, tra cui la cardiomiopatia dilatativa sintomatica di Chagas rappresenta lo stadio più avanzato (Pereira et al., 2018). Tradizionalmente considerata come malattia tropicale (Brasile, Argentina e Bolivia hanno il maggior numero di individui colpiti), la malattia di Chagas interessa ora migliaia di residenti negli Stati Uniti e di altre aree tradizionalmente non endemiche (Pereira et al., 2018). Cause più rare ma non trascurabili sono le cause autoimmuni (Sinatra et al., 2019), le disfunzioni metaboliche o endocrine (ad esempio, malattia di Cushing, ipo/ipertiroidismo, malattie mitocondriali), e le malattie neuromuscolari (ad esempio, varie forme di distrofia muscolare, atassia di Friedreich) (Feingold et al., 2017). La cardiomiopatia periarticolare è una malattia associata alla gravidanza che può mettere a rischio la sopravvivenza, che si verifica raramente ed è caratterizzata da disfunzione ventricolare sinistra transitoria e insufficienza cardiaca (HF) (Stergiopoulos et al., 2019). Infine, il danno tossico secondario a sostanze di abuso (principalmente alcol, cannabis, cocaina), o all'esposizione ad alcuni agenti farmacologici, come molti farmaci antiblastici, è una delle principali cause di DCM (Hantson, 2019).

L'incidenza della DCM negli studi post-mortem è stata rivista nel tempo con dati recenti che stimano un numero di oltre 1 su 250 individui affetti (Hershberger et al., 2013; Towbinet al., 2006), con una prevalenza globale di 2,5 milioni di persone fino al 2015 (Voi et al., 2016), mentre gli ultimi dati sulla mortalità mostrano un'incidenza di 5,9 morti per 100.000 persone (Lozano et al., 2012). Guardando alle recenti analisi del trial PARADIGM-HF, che è un punto di riferimento, la DCM rappresenta il 19% di tutti i casi di HF con frazione di ejezione ridotta (HfrEF [Heart FailureF Reduced Ejection Fraction]) (Balmforth et al., 2019). I decessi derivano principalmente dall'insufficienza di pompa, che rappresenta il 70% dei casi, mentre le aritmie rappresentano il restante 30% (Saxon et al., 1993). Sono state descritte significative differenze epidemiologiche in relazione alla posizione geografica e all'etnia. La DCM è la principale causa di HFrEF nella regione Asia-Pacifico (28%), seguita dall'America Latina (21%) e dall'Europa centrale/orientale e dal Nord America (14%) (Balmforth et al., 2019). All'interno dei pazienti DCM, l'etnia afroamericana sembra essere associata a un più alto rischio di mortalità. Rispetto ad altre forme di HF, i pazienti DCM tendono ad essere 5-10 anni più giovani e fino a tre volte più spesso maschi, con meno comorbidità (Bozkurt et al., 2016; Dries et al., 1999; Fairweather et al., 2013).

Negli ultimi anni, il numero di pazienti con diagnosi di DCM secondaria a farmaci antiblastici è in costante aumento. dato sia l'invecchiamento della popolazione generale che l'aumento dell'incidenza del cancro e della sopravvivenza: si stima che entro il 2040 il numero di americani con una storia di cancro salirà a più di 26 milioni (Dagenais et al., 2020). In questo contesto, la DCM può essere la fase finale di un processo patologico che di solito è definito più ampiamente come disfunzione cardiaca legata alla chemioterapia (CRCD [Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction]). Viene riportato che la CRCD può colpire fino al 10% dei sopravvissuti al cancro (Araujo-Gutierrez et al., 2018), anche se l'incidenza è variabile a seconda della definizione utilizzata. [...] La CRCD progredisce verso l'HF allo stadio finale nel 2-3% dei casi secondo studi retrospettivi (Araujo-Gutierrez

et al., 2018; Oliveira et al., 2014; Yeh et al., 2009; Oliveira et al., 2012; Friederich et al, 2007); fino al 2,5% dei pazienti che richiedono LVAD [Left Ventricular Assist Device] o trapianto hanno CRCD nei registri UNOS o INTERMACS (Araujo-Gutierrez et al., 2018; Oliveira et al., 2014; eh et al., 2009; Oliveira et al., 2012; Friederich et al., 2007). Sia la DCM in generale che la CRCD in particolare sono influenzate dal sesso in termini di caratteristiche cliniche ed esiti.

[...]

Sesso e genere sono due termini separati ma intrecciati per la valutazione e l'analisi di uomini e donne. Il sesso è associato alle funzioni biologiche e il genere va oltre la biologia ed è associato alla cultura e all'ambiente. In medicina, è difficile isolare i due concetti perché interagiscono e si intersecano.

Lo scopo di questa revisione è quello di delineare gli aspetti principali delle differenze legate al sesso nelle cardiomiopatie dilatate non ischemiche (DCM), concentrandosi sull'insufficienza cardiaca indotta dalla chemioterapia e indagando le possibili applicazioni di gestione nell'era della medicina personalizzata.

2. MECCANISMI DEL DCM

DCM è una definizione ampia e aspecifica che comprende molteplici malattie e processi fisiopatologici, che portano allo stesso fenotipo clinico, come risultato di una complessa interazione tra ambiente e predisposizione genetica.

Il numero crescente di guariti dal cancro ha reso necessario per tutti gli operatori sanitari coinvolti nella cura di questi pazienti essere pienamente consapevoli dell'impatto degli effetti cardiovascolari avversi sulla sopravvivenza quando sono presenti malattie cardiovascolari nuove o preesistenti. Finora, l'obiettivo principale della cardio-oncologia è stato la prevenzione e il trattamento degli effetti cardiotossici degli agenti chemioterapici. A causa dello sviluppo di nuove linee di terapia mirata anticancro, questo approccio sta guadagnando di nuovo la fase

centrale nella gestione di questi pazienti. Tuttavia, un nuovo e interessante filone della cardio-oncologia sta evidenziando la rilevanza delle malattie cardiovascolari preesistenti, o concomitanti, tra gli individui con una diagnosi di malignità, valutando come questo possa influenzare il verificarsi di un possibile danno ai cardiomiociti.

Questa considerazione è particolarmente valida quando si considera l'eterogeneità della presentazione delle malattie cardiache tra i generi. Per aggiungere un altro livello di complessità, bisogna anche considerare la descrizione dell'incidenza e la prevalenza delle malattie tumorali tra i generi e le terapie antitumorali specifiche per il sesso (Fig. 1).

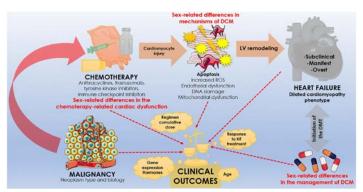


Fig. 1: Illustrazione centrale che sintetizza gli aspetti principali dell'articolo. Le differenze legate al paziente, alla malattia e alla terapia indotte dal sesso coesistono, influenzando fortemente le manifestazioni cliniche, la prognosi e la gestione. L'integrazione di questi aspetti nella pratica clinica, nell'era della medicina personalizzata, può favorire lo sviluppo di strategie di gestione su misura per il paziente.

3. DIFFERENZE LEGATE AL SESSO NEI MECCANISMI E NELLA GESTIONE DELLA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA

Struttureremo questa rassegna dividendo la dissertazione sul DCM in tre diverse aree:

1. Differenze legate al sesso nei meccanismi della DCM

- INDICE
- 2. Differenze legate al sesso nella disfunzione cardiaca legata alla chemioterapia
- 3. Differenze legate al sesso nella gestione della cardiomiopatia dilatativa

3.1 DIFFERENZE LEGATE AL SESSO NEI MECCANISMI DELLA DCM

Il sesso maschile è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di HF dopo una serie di problemi cardiovascolari, tra cui cardiomiopatie. Tuttavia, pochi studi clinici hanno considerato le differenze di sesso in incidenza o meccanismi patogenetici, specificamente per la DCM. A questo proposito, uno studio ha trovato che gli uomini con DCM acuta avevano una maggiore espressione della proteina legata all'apoptosi rispetto alle donne (Sheppard et al., 2005). In modelli animali di miocardite, l'intera popolazione di topi maschi ha sviluppato fibrosi e DCM dopo una miocardite acuta, mentre il 20% delle femmine ha sviluppato solo DCM lieve (Coronado et al., 2012).

Si è scoperto che il testosterone aumenta il numero di macrofagi M2 che esprimono CD11b, Toll-like receptor 4, e IL-11 in modelli animali, portando all'aumento dell'infiammazione cardiaca, rimodellamento, e DCM (Cocker et al., 2009; Schultheiss et al., 2019; Baldeviano et al., 2010; Myers et al., 2016; Diny et al., 2017; Frisancho-Kiss et al., 2009; Fairweather et al., 2014). In uno studio su una popolazione di pazienti con miocardite grave clinicamente sintomatica, gli uomini avevano il doppio delle probabilità delle donne di presentare evidenza di fibrosi miocardica (Cocker et al., 2009). Il sesso può contribuire alla definizione del fenotipo di DCM. Infatti, l'alterazione delle funzioni delle cellule immunitarie e delle piastrine indotta dall'interazione ormone sessuale-recettore influenza il tipo di infiammazione cardiaca, rimodellamento e trombosi coinvolti nella DCM (Schultheiss et al., 2019; Regitz-Zagrosek et al., 2017). Molte delle stesse cellule infiammatorie e citochine che portano alla dilatazione predispongono anche i pazienti con DCM a eventi tromboembolici, con l'attivazione del complemento e delle piastrine (Regit-Zagrosek et al., 2017; Abston et al., 2012). Al contrario, gli androgeni hanno dimostrato di promuovere l'ipertrofia in modelli animali (Melchert et al., 1995; Scheuer et al., 1987). È importante sottolineare che l'attivazione dei recettori degli estrogeni, presenti soprattutto nelle donne, da parte del 17llestradiolo previene l'apoptosi dei cardiomiociti, inibisce il danno cardiaco indotto dalle specie reattive dell'ossigeno e riduce l'ipertrofia cardiaca e la fibrosi (Vitale et al., 2009). In un recente lavoro di Cannatà et al., il sesso femminile è risultato, in una vasta popolazione di pazienti DCM (n = 1113 del totale dei pazienti arruolati prospetticamente; n = 586 selezionati per l'analisi), come un predittore favorevole indipendente per gli esiti cardiovascolari a lungo termine (tra cui la mortalità cardiovascolare / necessità di trapianto di cuore o dispositivo di assistenza

3.2 DIFFERENZE LEGATE AL SESSO NELLA DISFUNZIONE CARDIACA LEGATA ALLA CHEMIOTERAPIA

ventricolare) (Cannatà et al., 2020).

Un meccanismo specifico della DCM è legato agli effetti tossici dei farmaci, in particolare dei farmaci antiblastici. Gli esperti di cardio-oncologia hanno utilizzato per più di un decennio i termini di cardiotossicità di "Tipo I" e "Tipo II" per descrivere modelli distinti di disfunzione cardiaca; in particolare, la disfunzione di Tipo I (definita anche "danno miocardico") si riferisce a una tossicità irreversibile e dipendente dalla dose e che include la maggior parte dei chemioterapici con coinvolgimento cardiaco (ad esempio, antracicline e composti simili alle antracicline). Invece, la tossicità di tipo II, o "disfunzione miocardica", riguarda i farmaci, tra cui il trastuzumab, che danno un danno transitorio e indipendente dalla dose (Zamorano et al., 2016). Questa classificazione può essere giudicata antiquata se si considera la possibilità di recupero dalla LVEF [Left Ventricular Ejection Fraction], e la riduzione degli eventi cardiaci nella cardiotossicità indotta dalle antracicline (AIC [Anthracycline-Induced Cardiotoxicity]), quando la disfunzione cardiaca viene rilevata precocemente e viene pron-

tamente iniziato un trattamento moderno per l'HF (Cardinale et al., 2010). Inoltre, anche se una valutazione iniziale dell'EF è uno strumento fondamentale per definire, prognosticare e guidare il trattamento per l'HF, si stanno riconoscendo sempre più implicazioni del cambiamento longitudinale dell'EF, considerando che circa il 25% dei pazienti con HFrEF al basale è passato a una categoria superiore e che il 10% dei pazienti ha mostrato un recupero completo, in particolare quando sono stati rilevati un HF meno grave, meno comorbidità e una durata più breve dell'HF (Savarese et al., 2019).

L'identificazione precoce del danno cardiaco è di fondamentale importanza in questo contesto, al fine di evitare la progressione verso la morte dei cardiomiociti. Allo stesso tempo, un adeguato follow-up a lungo termine permette di identificare i sopravvissuti al cancro che sono a più alto rischio di sviluppo di HF e interrompere la progressione della malattia (Camilli et al., 2020). Sono stati fatti molti sforzi per identificare degli strumenti efficienti per predire, diagnosticare e seguire i casi di cardiotossicità; le troponine (Tns) e il peptide natriuretico cerebrale (BNP) sono i due biomarcatori più affermati in cardiooncologia. I cambiamenti seriali di Tns (I-T) sono associati alle variazioni di EF dopo la somministrazione di chemioterapia: Sawaya et al. hanno scoperto che elevati livelli di troponina I (TnI) ad alta sensibilità, insieme a marcatori ecocardiografici di deformazione miocardica, predicevano il verificarsi di cardiotossicità tra le pazienti con cancro al seno che assumevano antracicline e trastuzumab (Frères et al., 2018). Inoltre, Ky et al. hanno dimostrato che un aumento precoce della TnI ad alta sensibilità dal basale a 3 mesi era associato a un aumento del rischio di cardiotossicità tra pazienti simili (Ky et al., 2014). In un'analisi di sottogruppo dello studio HERA, la presenza di un aumento della troponina ad alta sensibilità prima della terapia con trastuzumab era associata a un rischio più che raddoppiato di successivo deterioramento della LVEF (Zardavas et al., 2017). L'uso dei peptidi natriuretici per rilevare l'HF è ampiamente riconosciuto, e anche livelli molto bassi possono identificare i

pazienti ad alto rischio e guidare la terapia, anche se non è stabilito il loro ruolo nella sorveglianza di routine (Zamorano et al., 2016). Stanno assumendo un ruolo emergente nella rilevazione del danno miocardico acuto da farmaci antiblastici dei nuovi biomarcatori; in particolare, ST2 solubile (sST2), miR-126-3p, miR-199a-3p, miR-423-5p e miR-34a-5p possono rappresentare dei biomarcatori innovativi per una potenziale rilevazione precoce e sensibile della cardiomiopatia associata alla chemioterapia del carcinoma mammario a base di antracicline (Frères et al., 2018). Bisogna definire se i biomarcatori emergenti nella HF acuta o cronica possono avere un ruolo nella cardiotossicità (Borovac et al., 2019).

Gli effetti sui cardiomiociti mediati da questi farmaci sono allo stesso tempo condizionati dagli ormoni sessuali e dall'espressione genica legata al sesso. Queste differenze derivano dalla presenza di forme specificamente femminili di malattia primaria e dalla risposta biologica specifica per il sesso. Le forme più comuni di CRCD sono secondarie al trattamento del cancro al seno, che è fortemente orientato al sesso, seguito dai tumori maligni ematologici (Araujo-Gutierrez et al., 2018; Howard et al., 2019). Le donne con CRCD progredita a DCM sono più anziane, hanno un indice di volume telediastolico più piccolo, hanno una EF ventricolare sinistra più alta, hanno un minor carico di cicatrici alla CMR, hanno una classe NYHA peggiore ma una prognosi a lungo termine migliore, e hanno un più alto tasso di precedente esposizione alla chemioterapia rispetto alle donne con diagnosi di DCM primaria (Vari et al., 2007; Vitali Serdoz et al., 2017; Halliday et al., 2018). Di seguito, ci concentreremo sulle principali caratteristiche della CRCD specifiche per il sesso con una breve revisione dei meccanismi biologici eventualmente coinvolti in base allo specifico regime di chemioterapia utilizzato. [...]

[...]



3.3 CARDIOTOSSICITÀ INDOTTA DA ANTRACICI INF: PROVE DISPO-NIBILI E CONTROVERSIE

Una delle classi più comuni di agenti chemioterapici, le antracicline, è impiegata nel trattamento di un'ampia varietà di tumori di organi solidi e malignità ematologiche, tra cui leucemia, linfoma, cancro al seno, cancro ai polmoni, mieloma multiplo e sarcoma (Perez et al., 2019). Le antracicline inibiscono la sintesi del DNA/RNA agendo sulle coppie di basi del filamento di DNA/RNA (Perez et al., 2019). È noto che le antracicline sono responsabili di una cardiotossicità di tipo I, caratterizzata dalla morte dei cardiomiociti, sia per necrosi che per apoptosi, con conseguente danno irreversibile (Perez et al., 2019).

L'impatto del sesso nella determinazione e nella progressione della morte cellulare correlata è poco compreso. In un'ampia coorte di pazienti trattati con antracicline per diversi tipi di tumori maligni, gli eventi cardiaci avversi maggiori (insufficienza cardiaca sintomatica o morte cardiaca) erano più frequenti negli uomini che nelle donne (Wang et al., 2015). Tuttavia, in uno studio su 150 pazienti trattati con gli stessi farmaci (65 ragazze e 85 ragazzi), Silber et al. hanno riportato che le donne erano a più alto rischio di disfunzione cardiaca rispetto agli uomini, con una probabilità di risultato angiografico nucleare gated e di un elettrocardiogramma anormale che era maggiore del 3,2% nelle femmine rispetto ai maschi (Silber et al., 1993).

Sono state osservate delle differenze significative legate al sesso in uno studio su una coorte di 120 pazienti trattati con doxorubicina (DOX). In particolare, un aumento delle dimensioni del LV e una diminuzione della massa del LV erano predominanti nei soggetti di sesso femminile, il che ci porta a concludere che il sesso femminile era un fattore di rischio indipendente per le anomalie cardiache dopo il trattamento con DOX nel cancro (Lipshultz et al., 1995). In uno studio di Myrehaug et al., il sesso maschile era un fattore di rischio significativo per l'ospedalizzazione cardiaca tra i pazienti con linfoma Hodgkin (Myrehaug et al., 2010; Meiners et al., 2018). La mancanza di coerenza nei progetti degli studi e le diverse definizioni di cardiotossicità impediscono un consenso sul ruolo del sesso come fattore di rischio nell'AIC, anche se la comunità scientifica concorda nel considerare il sesso femminile un fattore di rischio per l'AIC, allo stesso modo dell'età avanzata, della precedente radioterapia mediastinica, dell'ipertensione, del trattamento concomitante con ciclofosfamide, trastuzumab o paclitaxel, e della precedente malattia cardiaca (Yeh et al., 2009).

3.4 TERAPIE MIRATE: INIBITORI DEL RECETTORE DELLA TIROSIN-CHINASI

I recettori tirosin-chinasi (RTK [Receptor Tyrosine Kinases]) sono i recettori ad alta affinità della superficie cellulare per molti fattori di crescita polipeptidici, citochine e ormoni che hanno dimostrato non solo di essere regolatori chiave dei normali processi cellulari ma anche di avere un ruolo critico nello sviluppo e nella progressione di molti tipi di cancro. Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che inibisce il recettore della tirosin-chinasi espresso sulle cellule tumorali; lo stesso enzima è espresso anche sui cardiomiociti e la sua inibizione provoca raramente la DCM, in modo per lo più reversibile e indipendente dalla dose (cardiotossicità di tipo II) (Force et al., 2007). Da un lato, la complicazione più grave della terapia con trastuzumab riguarda il suo potenziale di influenzare negativamente la funzione cardiaca; tuttavia, il meccanismo esatto di questa tossicità rimane poco chiaro (Force et al., 2007). Il rischio di eventi cardiaci legati al trastuzumab aumenta quando si notano ulteriori fattori di rischio di malattia cardiovascolare, in particolare una storia di malattia coronarica (CAD) o una disfunzione ventricolare sinistra compromessa (Senkus et al., 2011), e quando il trastuzumab appartiene a uno schema combinato con le antracicline. Tuttavia, l'uso di trastuzumab è prevalentemente ridotto alla gestione del cancro al seno, con scarsa applicazione nelle neoplasie gastriche; per questo motivo, non sono disponibili dati sulle differenze di sesso nella tossicità cardiovascolare.

Anche gli inibitori della tirosin-chinasi (TKIs) sono una nuova classe di farmaci antitumorali per i quali è stato trovato dimorfismo sessuale. L'uso di questi farmaci è limitato per la loro cardiotossicità (Howars et al., 2019). Sono piccole molecole che occupano il sito di legame ATP del recettore della tirosin-chinasi inibendo l'anormale alta attività chinasica e la crescita cellulare incontrollata (Force et al., 2007) Sunitinib appartiene ai TKIs che presentano cardiotossicità. Uno studio recente evidenzia la differenza di sesso nella cardiotossicità legata al sunitinib; in questo caso, le donne appaiono più sensibili dei maschi alla tossicità del sunitinib, mostrando una maggiore suscettibilità alla tossicità del sistema multiorgano (Van der Veldt et al., 2008). Del resto, le tossicità legate a imatinib e sorafenib non sembrano essere associate al sesso, per quanto riguarda l'efficacia del farmaco (Wand, 2019).

3.5 TERAPIE MIRATE: INIBITORI DEI, CHECKPOINT IMMUNITARIO

I meccanismi degli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) più comunemente usati si basano sul blocco dell'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (CTLA-4) o della proteina 1 della morte cellulare programmata (PD-1). Gli eventi avversi cardiaci immuno-correlati appaiono sia nella terapia mono- che in quella combinata. L'esatto meccanismo degli effetti avversi cardiaci immuno-correlati rimane poco compreso; tuttavia, è probabile che sia legato all'inibizione diretta di PD-1 e CTLA-4. È stata riportata una maggiore espressione di PD-1 sui cardiomiociti di cuori di ratto sottoposti a riperfusione ischemica. Uno studio recente suggerisce che i pazienti di sesso maschile ottengono più benefici dalle ICI rispetto al campione di controllo se paragonati con i pazienti di sesso femminile (Wang, 2019). Conforti et al. suggeriscono che gli ICI possono migliorare la sopravvivenza globale per i pazienti con tumori avanzati come il melanoma e il cancro del polmone non relativo a piccole cellule e che la grandezza del beneficio è dipendente dal sesso. Questa meta-analisi evidenzia una differenza significativa nell'efficacia degli ICI tra uomini e donne, rispetto ai controlli per sesso. La

riduzione aggregata del rischio di morte era doppia per i pazienti maschi rispetto a quelli femmine (Conforti et al., 2018). Un recente lavoro di Chitturi et al., che ha studiato gli eventi avversi cardiaci in pazienti trattati con ICI per i tumori polmonari, non ha mostrato alcuna dissimiglianza, in base al sesso, in termini di incidenza di complicazioni e di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE [Major Adverse Cardiac Events]). Data la recente approvazione di questa classe di farmaci, sono disponibili solo dati limitati sulla tossicità cardiaca e sulle differenze di sesso.

4. DIFFERENZE LEGATE AL SESSO NELLA GESTIONE DELLA DCM

Nell'era della medicina di precisione, le differenze di sesso e di genere sono ancora trascurate nella ricerca clinica. In particolare, una recente revisione sistematica di tutti gli studi di controllo randomizzati ha sottolineato che le donne sono ancora meno reclutate negli studi clinici e il coinvolgimento del genere è ancora meno studiato rispetto al sesso (De Bellis et al., 2020).

Poiché le donne sono sottorappresentate negli studi clinici, le attuali linee guida non raccomandano terapie diverse per sesso per l'HF, ma non tutte le terapie possono essere adeguate a causa delle differenze nella risposta ai farmaci. Le differenze nella risposta ai farmaci potrebbero essere dovute alla diversa biodisponibilità, alla quantità e alla distribuzione del grasso corporeo specifiche del sesso, ai diversi metabolismi e alla clearance renale (Ponikowski et al., 2016). [...]

[...]

Gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) hanno dimostrato di migliorare il risultato dell'HFrEF in un gran numero di studi randomizzati controllati. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE [Angiotensin-Converting Enzyme]) sono una pietra miliare della gestione dell'HF e sono risultati capaci di ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti con HFrEF (Ponikowski et al., 2016). Questa ca-

tegoria di farmaci trova indicazione in tutti i pazienti sintomatici con EF < 35% (Ponikowski et al., 2016). I primi studi di riferimento con gli ACE-inibitori di suggerivano che le riduzioni della mortalità e dei ricoveri per HF erano osservate negli uomini ma non nelle donne con HFrEF. Tuttavia, lo studio Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), che ha reclutato una piccola percentuale di donne, ha mostrato una riduzione della mortalità combinata o dell'ospedalizzazione per HF dal 39,5% nel braccio placebo al 29,7% nel braccio dell'ACE-inibitore per l'enalapril negli uomini rispetto alla riduzione non significativa dal 38,7 al 37% nelle donne (Limacher et al., 1993).

Se gli ACE-inibitori sono controindicati o non tollerati, dovrebbero essere utilizzati i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB [Angiotensin Receptor Blockers]), con un'efficacia simile (Ponikowski et al., 2016). I trial che testano gli ARB nell'HF hanno ottenuto un beneficio simile sulla sopravvivenza e sull'ospedalizzazione per HF in uomini e donne con HFrEF. Nello studio CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), il beneficio del candesartan sulla riduzione della mortalità per tutte le cause e dell'ospedalizzazione per HF in pazienti con HF sistolica è stato simile nelle donne e negli uomini (O'Meara et al., 2007).

I beta-bloccanti sono complementari agli ACE-inibitori nel trattamento dell'HFrEF sintomatico, dando un ulteriore vantaggio in termini di morbilità e mortalità, anche se non raccomandati negli stati scompensati e acuti (Ponikowski et al., 2016). I dati di mortalità raggruppati per sesso degli studi MERIT-HF (Metoprolol Cr/Xl Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) (MERIT-HF Study Group, 1999), CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) - II (Mulder et al., 2017), e COPERNI-CUS (Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure) (Krum et al., 2006) hanno mostrato benefici di sopravvivenza simili e significativi in donne e uomini.

Gli antagonisti dei recettori dei mineralocorticoidi/aldosterone (MRA) bloccano i recettori che legano l'aldosterone e, con diversi gradi di affinità, altri recettori degli ormoni steroidei (ad esempio, corticosteroidi, androgeni) (Ponikowski et al., 2016). Lo spironolattone o l'eplerenone sono raccomandati in tutti i pazienti sintomatici (nonostante il trattamento con un ACEI e un beta-bloccante) con HFrEF e LVEF ≤ 35%, per ridurre la mortalità e l'ospedalizzazione HF. Nello studio *Randomized ALdactone Evaluation Study* (RALES) (Pitt et al., 1999) e nello studio *Eplerenone post-myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) (Pitt et al., 2003), non sono state notate differenze di sesso nella prognosi, sebbene le donne rappresentassero rispettivamente solo il 27% e il 28% dei pazienti.

Un composto di recente introduzione, sacubitril-valsartan (SV) (LCZ696), combina gli effetti di un ARB e di un inibitore della neprilysina (sacubitril) e ha recentemente dimostrato di essere superiore a un ACE-inibitore (enalapril) nel ridurre il rischio di morte e di ospedalizzazione per HF, sia nel setting acuto che cronico (Ponikowski et al., 2016; Ito et al., 2015). Un recente studio retrospettivo di Vincent et al. ha indagato le differenze specifiche per il sesso nell'efficacia, tollerabilità e sicurezza di SV nell'insufficienza cardiaca con pazienti ridotti in HfrEF, nel mondo reale (Vincent et al., 2019). SV nelle donne ha una tollerabilità simile a quella degli uomini e le femmine sembrano avere un miglioramento della classe funzionale più frequente rispetto ai maschi (VIncent et al., 2019). Sebbene non siano state riportate differenze significative legate al sesso nella farmacocinetica e farmacodinamica di SV (Ito et al., 2015; Gu et al., 2010), sarebbe auspicabile un reclutamento più equilibrato in base al sesso. Allo stesso tempo, mancano studi clinici dedicati a pazienti con CRCD e HFrEF e questi casi seguono le raccomandazioni espresse dalle attuali linee guida.

La digossina inibisce principalmente il canale sodio-potassio-adenosina-trifosfatasi, in particolare a livello del miocardio, con noti effetti inotropi e antiaritmici (Rahimtoola, 2004). La digossina non è più la prima scelta per il trattamento dell'HFrEF, anche se può essere valutata nei pazienti sintomatici con HF con ritmo sinusale nonostante il trattamento con un ACE-inibitore (o ARB), un beta-bloccante e un MRA, per ridurre il rischio di

ospedalizzazione, o nei pazienti con fibrillazione atriale ad alta frequenza (Ponikowski et al., 2016). Tuttavia, una sottoanalisi post hoc dello studio Digitalis ha mostrato che la terapia con digossina era associata a un aumento del rischio di morte per qualsiasi causa tra le donne, ma non tra gli uomini, con HF e funzione sistolica ventricolare sinistra depressa (Rathore et al., 2002). Inoltre, i risultati di un database internazionale prospettico dall'Europa, e la convalida dei risultati in una popolazione multinazionale dall'Asia, suggeriscono che non si ottiene alcun beneficio aggiuntivo aumentando la dose dei farmaci per l'HFrEF indicati dalle linee guida nelle donne, e richiamano l'attenzione sulla potenziale necessità di obiettivi di dose diversi in base al sesso nell'HFrEF (Lam et al., 2019).

5. CONCLUSIONE: PROSPETTIVE NELLA MEDICINA DI GENERE PERSONALIZZATA: IL PUNTO DI VISTA DEGLI ESPERTI

Le DCM mostrano molte differenze legate al sesso nella prevalenza, eziologia, espressione del fenotipo, risposta alla terapia ed esiti. In particolare, in CRCD, i meccanismi fisiopatologici sottostanti, sebbene ampiamente studiati, sono poco compresi anche a causa della continua evoluzione nello sviluppo dei farmaci. Inoltre, il gruppo del cancro non è mai stato incluso in studi clinici pivotali e quindi manca un'adeguata valutazione delle differenze di sesso nella risposta ai farmaci. Una migliore comprensione di questi meccanismi potrebbe portare alla definizione di una strategia di gestione su misura per il paziente.

La cardio-oncologia è una specializzazione medica dedicata a fornire una cura completa del CV ai pazienti oncologici, dalla diagnosi del cancro alla sopravvivenza. L'obiettivo principale è quello di sostenere i pazienti oncologici attraverso la stratificazione del rischio CV e il monitoraggio CV durante e dopo il trattamento del cancro, così come il trattamento della malattia CV preesistente e appena diagnosticata. L'elemento chiave per i pazienti ad alto rischio sono le misure preventive a seconda dei

EBOOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSIVA PARTE II. Che genere di patologia? Come le differenze di genere si ripercuotono su sintomatologia...

fattori di rischio associati, al fine di preservare la salute CV. In quelli con malattia cardiaca, sarebbe più appropriato un approccio multidisciplinare nella scelta della terapia del cancro, per ridurre al minimo la cardiotossicità. Delle strategie di prevenzione e gestione della cardiotossicità saranno importanti per consentire la terapia ottimale del cancro, proteggendo la salute del CV, e quindi per migliorare sia per gli esiti cardiologici e oncologici.

8 - IL SESSO BIOLOGICO INFLUENZA LA NEUROBIOLOGIA DELL'AUTISMO

Tratto e tradotto da



Meng-Chuan Lai, Michael V. Lombardo, John Suckling,
Amber N. V. Ruigrok, Bhismadev Chakrabarti, Christine Ecker, Sean C.
L. Deoni, Michael C. Craig, Declan G. M. Murphy, Edward T. Bullmore,
MRC AIMS Consortium, Simon Baron-Cohen, *Biological sex affects the*neurobiology of autism, Brain, Volume 136, Issue 9, September 2013, Pages
2799-2815.

https://doi.org/10.1093/brain/awt216

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

L'autismo è un disturbo eterogeneo del neurosviluppo che colpisce circa l'1% della popolazione generale (Baron-Cohen et al., 2009; Brugha et al., 2011; Mattila et al., 2011; Idring et al., 2012). È più prevalente nei maschi, con un rapporto sesso maschile:femminile nel range 2:1 a 3:1 (Kim et al., 2011; Mattila et al., 2011; Idring et al., 2012). La maggior parte degli studi biologici sull'autismo si è concentrato sui maschi, il che può aver portato a una visione maschile della neurobiologia dell'autismo. Per esempio, il bias maschile nei campioni di ricerca è circa 8:1 negli studi di neuroimaging del volume del cervello (Via et al., 2011), e 15:1 negli studi di risonanza magnetica funzionale (Philip et al., 2012). L'autismo nelle femmine non ha attirato lo stesso livello di attenzione e si è dato per assunto che fosse simile a quello dei maschi. Il sesso biologico può contribuire significa-

tivamente all'eterogeneità nell'autismo, e ignorare le potenziali differenze di sesso all'interno dell'autismo può essere il motivo per cui i risultati della ricerca non sono stati replicati. Per esempio, la ri-analisi dei dati degli studi di associazione a livello di genoma, quando si modella in effetti specifici del sesso, mette in luce nuovi marcatori genetici che non erano stati rilevati quando la specificità del sesso veniva ignorata (Lu e Cantor, 2012). Separare maschi e femmine può quindi essere un modo utile per scoprire importanti fattori di rischio e protettivi per lo sviluppo dell'autismo (Werling e Geschwind, 2013). In questo studio ci poniamo due domande fondamentali per aiutare a capire come il sesso biologico influenza la neurobiologia dell'autismo:

(i) La neuroanatomia dell'autismo è diversa nei maschi e nelle femmine? Prove crescenti suggeriscono che le femmine con autismo differiscono dai maschi a più livelli. A livello comportamentale, le femmine autistiche possono passare inosservate a causa di una presentazione 'non maschile-tipica' o una maggiore capacità di camuffare le loro difficoltà (Attwood, 2006; Baron-Cohen et al., 2011; Kopp e Gillberg, 2011). Anche se alcuni studi non riportano differenze di sesso nelle caratteristiche comportamentali autistiche principali dopo aver controllato il QI (Tsai e Beisler, 1983; Pilowsky et al., 1998; Holtmann et al., 2007; Solomon et al., 2012), altri lo fanno (McLennan et al., 1993; Carter et al., 2007; Hartley e Sikora, 2009; Lai et al., 2011; Mandy et al., 2012). Si è scoperto che le femmine con autismo differiscono dai maschi con autismo a livello di cognizione (Carter et al., 2007; Bolte et al., 2011; Lemon et al., 2011; Lai et al., 2012b), proteomica (Schwarz et al., 2011; Ramsey et al., 2012), ormoni (Ruta et al., 2011; Bejerot et al., 2012), genetica (Gilman et al., 2011; Puleo et al., 2012; Szatmari et al., 2012), trascrittomica (Kong et al., 2012), e crescita precoce del cervello (Sparks et al., 2002; Bloss e Courchesne, 2007; Schumann et al., 2009, 2010; Nordahl et al., 2011). Alcuni studi di neuroimaging strutturale incentrati sulle femmine (Craig et al., 2007; Calderoni et al., 2012) rivelano anche poca sovrapposizione di aree cerebrali atipiche rispetto a quelle trovate in meta-analisi di campioni prevalentemente EBOOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSIVA PARTE II. Che genere di patologia? Come le differenze di genere si ripercuotono su sintomatologia...

maschili (Radua et al., 2011; Via et al., 2011). In breve, anche se definito dagli stessi criteri diagnostici (American Psychiatric Association, 2000), l'autismo nei maschi e nelle femmine può comportare diverse basi biologiche.

(ii) La neuroanatomia dell'autismo si adatta alle previsioni della teoria del "cervello maschile estremo" (EMB [Extreme Male Brain]) dell'autismo, nei maschi e/o nelle femmine? La teoria EMB suggerisce che l'autismo amplifichi gli aspetti specifici del tipico dimorfismo sessuale nella cognizione (per esempio empatia e sistematizzazione) (Asperger, 1944, 1991; Wing, 1981; Baron-Cohen, 2002). Si pensa che i meccanismi biologici specifici che influenzano l'espressione del dimorfismo sessuale siano alla base di questa "mascolinizzazione" (Baron-Cohen et al., 2011). Considerando le differenze di sesso all'interno dell'autismo illustrate in precedenza, il modo più appropriato per testare questa teoria è quello di studiare maschi e femmine separatamente. A livello fisiologico e comportamentale, le osservazioni precedenti nelle femmine sembrano adattarsi in particolare alle previsioni della teoria EMB. Rispetto alle femmine con sviluppo tipico, le ragazze con autismo mostrano una diminuzione del gioco e dei comportamenti tipicamente femminili (Knickmeyer et al., 2008), (Ingudomnukul et al., 2007), e le donne con autismo hanno un tasso più elevato di condizioni mediche e di sviluppo legate agli androgeni come la sindrome dell'ovaio policistico (Ingudomnukul et al. 2007) e l'insorgenza tardiva del menarca (Knickmeyer et al., 2006), e hanno mostrato un elevato livello di testosterone nel siero e caratteristiche fisiche mascolinizzate (Schwarz et al., 2011; Bejerot et al., 2012). Le femmine con autismo, ma non i maschi, mostrano anche un profilo proteomico sierico atipico che include molecole legate agli androgeni (Schwarz et al., 2011). Sia i maschi che le femmine con autismo hanno elevati livelli sierici di androstenedione, il precursore del testosterone, ma la dimensione dell'effetto è maggiore nelle femmine (Ruta et al., 2011). Insieme questo suggerisce che nelle femmine con autismo alcuni meccanismi atipici legati agli androgeni, se eziologicamente correlati, possono essere più evidenti che nei maschi con autismo.

Nel presente studio testiamo il più grande campione mai testato, a nostra conoscenza, di adulti maschi e femmine con autismo ad alto funzionamento, con l'obiettivo di rispondere a queste due domande confrontando la neuroanatomia misurata in termini di morfometria basata sui voxel (VBM) (Ashburner e Friston, 2000), un metodo ben consolidato per osservare le differenze volumetriche locali in un quadro statistico imparziale di massa e univariato del cervello intero. Un approccio imparziale sul cervello intero fornisce una migliore visione d'insieme che concentrarsi su un numero limitato di regioni di interesse per rispondere a queste domande di ricerca, alla luce della sostanziale eterogeneità nella neurobiologia dell'autismo e la comprensione limitata a quella nelle femmine fino ad oggi.

2. MATERIALI E METODI

2.1. PARTECIPANTI

I partecipanti (n = 120) comprendevano 30 femmine destrimane in pre-menopausa e 30 maschi con autismo, insieme a 30 femmine neurotipiche e 30 maschi neurotipici. Tutti i gruppi sono stati abbinati per età (1849 anni) e per il QI completo. I partecipanti con autismo avevano una diagnosi clinica formale secondo la decima classificazione internazionale delle malattie (Organizzazione mondiale della sanità, 1992) di autismo infantile o sindrome di Asperger, oppure secondo il manuale Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-quarta revisione (American Psychiatric Association, 2000) un disturbo autistico o disturbo di Asperger valutato da uno psichiatra o psicologo clinico nel Servizio sanitario nazionale del Regno Unito. Tutti hanno raggiunto i cut-off dell'algoritmo diagnostico sull'Autism Diagnostic Interview-Revised (Lord et al., 1994) (ad eccezione di due femmine per le quali i dati dell'Autism Diagnostic Interview-Revised non erano disponibili). È stato permesso un punto in meno in uno solo dei tre domini dei sintomi principali, per consentire una possibi-

le sottostima dei comportamenti atipici del primo sviluppo nel ricordo dei caregiver i cui figli erano ormai adulti. È stato eseguito il modulo 4 dell'Autism Diagnostic Observation Schedule (Lord et al., 2000), ma il punteggio non è stato utilizzato come criterio di inclusione a causa della sua sensibilità potenzialmente insoddisfacente per gli adulti con autismo ad alto funzionamento, in particolare le donne (Lai et al., 2011). Tutti questi hanno seguito i nostri studi precedenti e la logica di inclusione (Lai et al., 2010, 2011, 2012b; Lombardo et al., 2010, 2011; Ecker et al., 2012, 2013). Per le due femmine senza informazioni disponibili sull'Autism Diagnostic Interview-Revisionato (i loro caregiver infantili non potevano essere intervistati), una ha ottenuto un punteggio superiore al cut-off per lo "spettro autistico" sull'Autism Diagnostic Observation Schedule e l'altra era positiva per una diagnosi sull'Adult Asperger Assessment, che incorpora le relazioni dei caregiver sui comportamenti infantili e la storia dello sviluppo (Baron-Cohen et al., 2005). I criteri di esclusione per tutti i gruppi includevano una storia di disturbi psicotici o ne avevano attualmente, oppure disturbi da uso di sostanze, gravi lesioni alla testa, disturbi genetici associati all'autismo (ad esempio la sindrome dell'X fragile, la sclerosi tuberosa), disabilità intellettuale (cioè QI <70), disturbo ipercinetico, sindrome di Tourette o qualsiasi altra condizione medica che colpisce in modo significativo la funzione del cervello (ad esempio l'epilessia). I gruppi neurotipici non avevano autismo, nemmeno nella loro storia familiare.

Tutti i partecipanti sono stati reclutati attraverso l'UK Medical Research Council Autism Imaging Multicentre Study (MRC AIMS) e sono stati valutati presso il Centro di Ricerca sull'Autismo, Università di Cambridge. Il consenso informato scritto è stato ottenuto per tutti i partecipanti in accordo con le procedure approvate dal Suffolk Research Ethics Committee. Ulteriori dettagli sul reclutamento possono essere trovati altrove (Lai et al., 2011, 2012b; Ecker et al., 2012, 2013).

Tutti i partecipanti sono stati valutati con la Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (Wechsler, 1999), un serie di questionari che misurano i tratti autistici (Autism Spectrum Quotient; BaronCohen et al., 2001b); empatia (*Empathy Quotient*; Baron-Cohen and Wheelwright, 2004) e autoconsapevolezza delle proprie emozioni (Toronto Alexithymia Scale; Bagby et al., 1994), e un compito avanzato di mentalizzazione (test '*Reading the Mind in the Eyes*'; Baron-Cohen et al., 2001a). Le lunghezze della seconda e quarta cifra dei partecipanti (rapporto 2D:4D) di entrambe le mani sono state misurate come proxy dell'influenza ormonale prenatale (Breedlove, 2010), utilizzando un calibro Vernier elettronico [...].

2.2. ACQUISIZIONE E PRE-ELABORAZIONE DELLA RISONANZA MAGNETICA STRUTTURALE

Tutti i 120 partecipanti sono stati scansionati utilizzando uno scanner moderno MRI 3 T (GE Medical Systems HDx) con fitting a 8 canali receive-only RT head-coil. È stato usato un protocollo di acquisizione specializzato che impiega l'imaging quantitativo (Driven Equilibrium Single Pulse Observation of T1, DESPOT1; vedi materiale supplementare) (Deoni et al., 2008), che è stato applicato in studi multicentrici su larga scala (Ecker et al., 2012, 2013; Lai et al., 2012a). Le immagini simulate di inversion-recovery con T1-pesato, derivate da DESPOT1, sono state segmentate e normalizzate secondo lo spazio standard del Montreal Neurological Institute (MNI) utilizzando il software SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Londra, UK). La materia grigia e bianca e le immagini CSF dello spazio nativo sono stati ottenuti utilizzando routine standard di segmentazione automatica. I singoli volumi totali di materia grigia, materia bianca e CSF sono stati stimati sommando le stime di volume parziale in ogni classe di immagine nello spazio nativo. Le immagini della materia grigia e bianca dello spazio nativo sono state registrate su un modello specifico dello studio utilizzando un algoritmo di registrazione diffeomorfo non lineare HD (DARTEL) (Ashburner, 2007). Una fase di modulazione è stata inclusa per mantenere le informazioni voxel-wise sul volume del tessuto locale. Le mappe modulate della materia grigia e bianca sono state regolarizzate con un kernel gaussiano di 4 mm a metà larghezza massima.



2.3. STRATEGIE DI ANALISI STATISTICA PER LE DUE DOMANDE DI RICFRCA

I test statistici basati sui voxel (cioè VBM) sono stati eseguiti con SPM8. Per evitare possibili effetti di bordo tra diversi tipi di tessuto, i confronti tra gruppi di materia grigia sono stati limitati all'interno del segmento di materia grigia dell'immagine modello specifica dello studio con una soglia di stime di volume parziale > 0,25. Una procedura parallela è stata introdotta per i confronti tra gruppi di materia bianca. Prima della modellazione statistica, ogni mappa modulata della materia grigia/bianca è stata nuovamente scalata per il volume totale individuale della materia grigia/bianca (cioè il valore del voxel diviso per il volume totale individuale) per derivare una mappa che indica il volume relativo della materia grigia/bianca. Il rescaling a livello individuale è stato eseguito in modo tessuto-specifico (piuttosto che usare il volume cerebrale totale) per il motivo che la relazione tra i volumi di materia grigia e bianca non è lineare (Zhang e Sejnowski, 2000), quindi la correzione dal volume cerebrale totale sarebbe meno appropriata per il nostro scopo di osservare le variazioni locali specifiche del tessuto.

Utilizzando i dati del cervello intero, le domande di ricerca sono state affrontate a due livelli congiuntamente: prima in un senso univariato (di massa) per indagare il modello delle differenze di grandezza tra i gruppi; secondo in un senso multivariato per stabilire il modello di distribuzione spaziale nel cervello delle differenze di gruppo.

2.3.1 Strategia analitica per la domanda 1: la neuroanatomia dell'autismo è diversa nei maschi e nelle femmine?

A livello di grandezza, la presenza di una significativa interazione sesso × diagnosi in un disegno fattoriale 2 × 2 suggerisce che le caratteristiche neuroanatomiche atipiche di autismo si manifestano in modo diverso in funzione del sesso biologico. Qui abbiamo adattato un modello lineare generale per ogni voxel, con il sesso e la diagnosi come fattori fissi e l'età come

covariata di disturbo, per testare le interazioni significative. A livello di distribuzione spaziale, la presenza di cluster contigui significativamente grandi, piuttosto che piccoli cluster isolati di voxel, indica che regioni cerebrali sostanziali mostrano significatività statistica nei test. Pertanto per VBM (sia per la materia grigia e bianca), i risultati statistici sono stati corretti per i confronti multipli a livello di cluster controllando a livello topologico il falso tasso di scoperta (FDR [false discovery rate]) calcolato secondo la teoria Gaussian Random Field Theory (Chumbley e Friston, 2009), utilizzando un cluster-forming voxel·level con soglia di altezza di P < 0,025 per ogni contrasto e una soglia di estensione spaziale (corretto per non stazionarietà), Hayasaka et al. . 2004) che garantisce un FDR che considera il cluster a q < 0.05. L'etichettatura delle strutture anatomiche della materia bianca è stata fatta sovrapponendo i cluster significativi con tratti di materia bianca nello spazio standard, definiti in modo probabilistico da un atlante di tensore di diffusione umano (Thiebaut de Schotten et al., 2011).

2.3.2. Strategia analitica per la domanda 2: la neuroanatomia dell'autismo si adatta alle previsioni della teoria EMB dell'autismo, nei maschi e/o nelle femmine?

A livello di magnitudine (univariata), la teoria EMB suggerisce che l'autismo coincide con un'amplificazione del tipico dimorfismo sessuale. Ciò che è fondamentale è la corrispondenza della direzionalità tra due modelli di differenza di gruppo (ad esempio, gli effetti dell'autismo e del sesso sui punteggi di un compito di empatia agiscono nella stessa direzione secondo il seguente modello: maschi < femmine E autismo < controlli neurotipici). Pertanto, le previsioni della teoria EMB sono confermate solo se il seguente prerequisito M1 è stabilito E i requisiti M2 e/o M3 sono veri:

Prerequisito M1: esiste un dimorfismo sessuale statisticamente significativo nella popolazione a sviluppo tipico [cioè esiste una misura superiore per i soggetti di controllo, maschi neuroti-

INDICE PARTE II. Che genere di patologia? Come le differenze di genere si ripercuotono su sintomatologia...

pici (MC) rispetto ai soggetti di controllo, femmine neurotipiche (FC), o viceversal.

Requisito M2: i maschi con autismo (MA) sono più 'mascolinizzati' rispetto ai soggetti di controllo, maschi neurotipici (MC) (cioè MA > MC, o viceversa).

Requisito M3: le femmine con autismo (FA), anche se non esplicitamente descritte nella formulazione originale, dovrebbero avere prestazioni simili ai maschi con autismo, quindi sono più "mascolinizzate" rispetto ai soggetti di controllo, femmine neurotipiche (cioè FA > FC, o viceversa).

Date queste premesse, le previsioni della teoria EMB nel cervello (che è nel dominio spaziale e di natura multivariata) dovrebbero essere testate da analisi di sovrapposizione spaziale su tre confronti VBM pianificati tra gruppi (MC-FC, MA-MC, FA-FC), che a loro volta hanno mostrato effetti a livello di magnitudine (Fig. 2A). Per la stessa logica, il prerequisito e i requisiti saranno:

Prerequisito S1: c'è un tipico dimorfismo sessuale nel cervello (ad esempio, per il volume, MC > FC nella regione X).

Requisito S2: la mappa della differenza di gruppo tra i maschi con autismo e soggetti di controllo maschi da un lato corrisponde nella direzionalità a quanto previsto dalla teoria EMB, dall'altro quasi si sovrappone spazialmente alla mappa della differenza di gruppo tra maschi e soggetti di controllo femmine (ad esempio MA > MC nella regione Y, e Y si sovrappone con X).

Requisito S3: La mappa della differenza di gruppo tra le femmine con autismo e i soggetti femminili di controllo da un lato corrisponde nella direzionalità a quanto dalla teoria EMB, dall'altro quasi si sovrappone spazialmente alla mappa della differenza di gruppo tra soggetti maschi e femmine di controllo (ad esempio FA > FC nella regione Z, e Z si sovrappone con X).

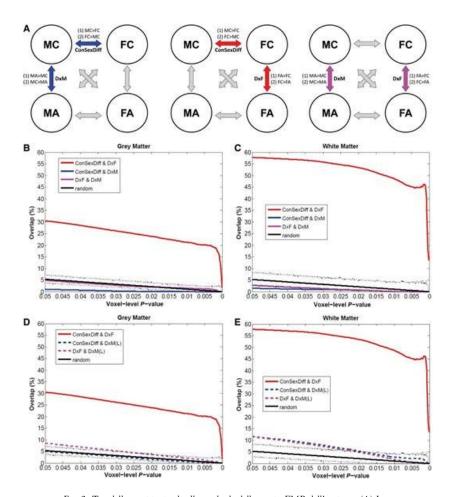


Fig. 2: Test delle previsioni a livello cerebrale della teoria EMB dell'autismo. (A) I tre diagrammi ripetuti illustrano la strategia analitica, misurando la sovrapposizione spaziale tra i confronti VBM (doppie frecce) tra due dei quattro gruppi (cerchi). Se c'è una sostanziale sovrapposizione tra MCFC ('ConSexDiff') e MCMA ('DxM') verifica la predizione della teoria EMB nei maschi (diagramma di sinistra, frecce blu, due analisi du sovrapposizione spaziale per due coppie di contrasti [(1) e (2)], ciascuna utilizzando due mappe di differenza di gruppo VBM); se c'è una sostanziale sovrapposizione tra MCFC e FCFA ('DxF') verifica la predizione della teoria EMB nelle donne (diagramma centrale, frecce rosse). Inoltre, il confronto tra MCMA e FCFA indica quanto siano simili le caratteristiche neuroanatomiche dell'autismo nei maschi e nelle femmine (diagramma di destra, frecce viola). (B e C) sovrapposizioni spaziali di mappe VBM con differenza di

gruppo sono mostrati lungo soglie a livello di voxel da P = 0.05 fino a P = 0.0001 per la materia grigia (B) e materia bianca (C). Le linee rosse indicano la percentuale di voxel che caratterizza l'effetto diagnostico dell'autismo nelle femmine (DxF) che appartengono anche a quelli che caratterizzano le differenze di sesso nei controlli (ConSexDiff), in media in entrambe le direzioni di contrasto. Le linee blu indicano lo stesso per i maschi utilizzando il campione principale (DxM). Le linee viola rappresentano la sovrapposizione tra i voxel che caratterizzano l'autismo nelle femmine e quello nei maschi (DxF & DxM). Linee nere solide indicano la sovrapposizione media si è verificata in condizioni casuali derivate da 5000 simulazioni di Monte Carlo, con linee tratteggiate che indicano il 0.5 e 99.5 percentili. Le linee rosse mostrano costantemente valori elevati indipendentemente dalla soglia di voxel, mentre tutti gli altri sono nettamente inferiori e sono al di sotto o all'interno dell'intervallo casuale. (D ed E) Questi ripetono i pannelli B e C, ma usando le mappe di differenza di gruppo MA-MC derivate dal più grande campione maschile multicentrico (n = 84/gruppo). Le linee rosse (sovrapposizione nelle femmine) e le linee nere (condizione casuale) sono esattamente le stesse di quelle in B e C. Le linee tratteggiate blu e viola indicano le stesse analisi ma utilizzando il campione maschile più grande [DxM(L)]. Queste replicano i risultati del campione principale.

Se sia il prerequisito S1 che il requisito S2 sono veri, la previsione della teoria EMB nei maschi è confermata; se sia il prerequisito S1 che il requisito S3 sono veri, la previsione nelle femmine è confermata; se tutti i prerequisiti S1, i requisiti S2 e S3 sono veri, le previsioni per entrambi i maschi e le femmine sono confermate. In quest'ultimo caso, ci si aspetta anche di vedere una sostanziale sovrapposizione spaziale tra le mappe degli effetti principali dal precedente disegno fattoriale VBM 2 × 2 (cioè maschio > femmina si sovrappone con autismo > controllo, e femmina > maschio si sovrappone con controllo > autismo).

Tre serie di confronti VBM pianificati (MC-FC, MA-MC, FA-FC; Fig. 2A) sui volumi relativi di materia grigia e bianca sono stati prima eseguiti, con due contrasti in ciascuno (ad esempio, per MC-FC, c'erano MC > FC e FC > MC). Per le analisi di sovrapposizione spaziale, abbiamo applicato solo soglie di altezza a livello di voxel e nessuna soglia di estensione spaziale. Questo perché l'utilizzo di una procedura topologica FDR per controllare l'errore di tipo I porterà a soglie di estensione spaziale diverse per i diversi confronti VBM, influenzando potenzialmente le analisi di sovrapposizione tra le mappe di differenza di gruppo. Non abbiamo applicato una soglia di estensione comune (arbitraria) (ad esempio 100 voxel) perché stavamo anche esaminando

come i voxel sovrapposti erano distribuiti spazialmente (cioè contigui oppure dispersi). L'estensione della sovrapposizione è stata misurata lungo le mappe con una soglia di voxel da P <0,05 fino a P <0,001 per illustrare se il modello era coerente e stabile.

Per ogni set di analisi di sovrapposizione spaziale, abbiamo eseguito un'analisi di congiunzione che consiste in un mascheramento logico AND (Nichols et al., 2005), quindi abbiamo calcolato la sovrapposizione come proporzione del numero totale di voxel sopra la soglia di ogni mappa. Ogni analisi di congiunzione è stata eseguita sui due contrasti seguendo la direzionalità prevista dalla teoria EMB (test Requisito S2: MA > MC E MC > FC, MC > MA E FC > MC; test Requisito S3: FA > FC E MC > FC, FC > FA E FC > MC). Per testare la significatività statistica, abbiamo eseguito simulazioni di Monte Carlo (5000 iterazioni) per creare la distribuzione nulla delle sovrapposizioni casuali ad ogni soglia a livello di voxel da P = 0,05 a P = 0,0001 (500 in totale, linee nere in Fig. 2, [...]) per valutare la probabilità che la sovrapposizione non sia avvenuta casualmente (Lombardo et al., 2012b).

Per ogni iterazione della simulazione di Monte Carlo abbiamo generato due mappe di materia grigia/sostanza bianca riempite con valori campionati casualmente da una distribuzione gaussiana e con la stessa regolarizzazione delle mappe di differenza di gruppo osservate. Queste mappe simulate sono state poi sogliate alla stessa soglia di voxel delle mappe osservate, ed è stata calcolata la percentuale di voxel sovrapposti nelle due mappe sovrasoglia simulate. Nel corso delle 5000 iterazioni abbiamo costruito la distribuzione nulla della percentuale di sovrapposizione che si è verificata per caso. I valori P di questa simulazione sono stati calcolati contando il numero di casi in cui le percentuali di sovrapposizione erano maggiori o uguali alla percentuale di sovrapposizione osservata nei dati reali. Un valore P basso (ad esempio < 0.001) indica che la sovrapposizione osservata non si verifica per caso; un valore P alto (ad esempio > 0,999) indica che la sovrapposizione osservata rappresenta una non sovrapposizione significativa e/o è generata da mappe non casuali. Tutti

i calcoli sono stati eseguiti con MATLAB versione 2008a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA).

2.3.3. Analisi aggiuntiva della sovrapposizione spaziale utilizzando un campione maschile multicentrico più ampio

A differenza dei confronti MC-FC e FA-FC, le differenze di gruppo tra i maschi con e senza autismo nel campione principale (n = 30/gruppo) erano relativamente scarse e di piccole dimensioni degli effetti. Pertanto un ulteriore MA-MC VBM è stato condotto su un campione maschile multicentrico più grande dal progetto MRC AIMS (Ecker et al., 2013) per fornire una maggiore potenza per rilevare le differenze diagnostiche di gruppo all'interno dei maschi. Le immagini simulate T-weighted1 e di inversion-recovery derivate da DESPOT1, composte da 84 maschi adulti neurotipici e 84 maschi con autismo abbinati per età e QI completo, sono stati confrontati da VBM [...]. Tutte le fasi di pre-elaborazione e le procedure di inferenza statistica sono state effettuate nello stesso modo descritto in precedenza per il campione principale, tranne che per il fatto che (i) la creazione del modello DARTEL e la normalizzazione hanno incluso solo questi 168 partecipanti maschi; e (ii) nel modello lineare generale per VBM, i centri (cioè le macchine di scansione) sono stati inclusi anche come covariate (fattori categorici a effetto fisso).

2.4. CORRELAZIONE CON IL RAPPORTO 2D:4D

La correlazione di Pearson è stata utilizzata per dimostrare la relazione tra il volume relativo delle regioni sovrapposte al rapporto 2D:4D nei gruppi femminili. Costruendo un modello di regressione lineare con il volume come variabile dipendente e gruppo, rapporto 2D:4D e gruppo × rapporto 2D:4D come regressori, la significatività della differenza di gruppo sulle correlazioni è stata valutata da [] (e dal valore P) per il termine di interazione "gruppo × rapporto 2D:4D". Queste analisi sono state eseguite con il PASW Statistics, versione 18 (SPSS Inc.).



3.1 DOMANDA 1: LA NEUROANATOMIA DELL'AUTISMO È DIVERSA NEI MASCHI E NELLE FEMMINE?

Maschi e femmine adulti con autismo (n = 30/gruppo), abbinati per età e quoziente intellettivo, avevano livelli comparabili di sintomi autistici infantili, capacità di mentalizzazione attuale e tratti disposizionali correlati [...]. Le femmine, tuttavia, hanno mostrato meno caratteristiche autistiche comportamentali durante l'interazione interpersonale, ma tratti autistici auto-riferiti leggermente superiori. Questo può riflettere un maggiore sforzo di camuffamento, una maggiore consapevolezza di sé, differenze di sviluppo, e / o problemi di misurazione (Lai et al., 2011).[...]

A livello locale l'analisi del disegno fattoriale 2 × 2 sulla materia grigia (Fig. 1A) ha mostrato cluster sostanzialmente grandi con effetti principali significativi sia del sesso che della diagnosi, ma nessuna regione con una significativa interazione sesso × diagnosi, a meno che la soglia di formazione dei cluster a livello di voxel sia stata abbassata da P <0.025 a P <0.05. I maschi avevano un volume maggiore rispetto alle femmine in sei cluster distribuiti nei poli frontali e occipitali bilaterali, cortecce prefrontali dorsomediali, cortecce sensoriali-motorie, giro temporale superiore, giro di Heschl, giro linguale e calcareo, regioni temporali temporo-occipitali e laterali, precuneo, cortecce cingolate posteriori, emisferi cerebellari superiori e tronco cerebrale. Le femmine avevano un volume maggiore rispetto ai maschi in nove gruppi che coinvolgevano la corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra, l'area motoria supplementare, la corteccia somatosensoriale primaria e le cortecce orbitofrontali bilaterali, il caudato, il talamo, il fusiforme, i giri ippocampale e paraippocampale, il verme cerebellare e gli emisferi (lobuli inferiori). I gruppi di autismo erano più grandi dei controlli neurotipici in un cluster che coinvolgeva il giro temporale medio sinistro. I controlli neurotipici erano più grandi dei gruppi di autismo

in un cluster che coinvolgeva le cortecce cingolate anteriori bilaterali e le aree motorie supplementari [...]. Non c'era alcuna correlazione significativa tra i volumi delle regioni che mostravano effetti principali della diagnosi e nessuna delle misure dei sintomi in nessuno dei quattro gruppi.

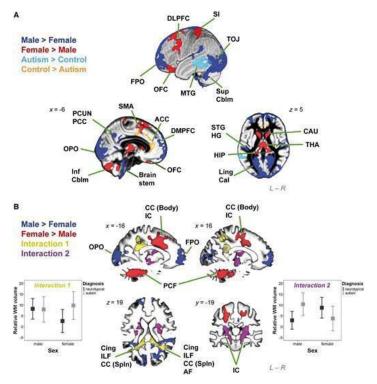


Fig. 1: Strutture cerebrali che mostrano interazioni significative ed effetti principali nel disegno fattoriale 2 x 2 VBM. (A) I cluster sono stati sovrapposti al segmento di materia grigia del modello specifico dello studio. I cluster sostanzialmente grandi in cui i maschi sono più grandi delle femmine sono in blu scuro, mentre dove le femmine sono più grandi dei maschi, in rosso, dove i controlli neurotipici sono più grandi dei gruppi di autismo, in arancione, e dove i gruppi di autismo sono più grandi dei controlli neurotipici, in blu chiaro. (B) I cluster sono stati sovrapposti al segmento di materia bianca del modello specifico dello studio. I cluster sostanzialmente grandi in cui i maschi sono più grandi delle femmine sono in blu scuro, e dove le femmine più grandi del maschi, in rosso. Importante: sono stati notati dei grandi cluster con interazioni significative sesso × diagnosi. Un modello di FA > FC ma MA = MC (grafico a sinistra della barra

PARTE II. Che genere di patologia? Come le differenze di genere si ripercuotono su sintomatologia...

di errore; l'asse y indica il volume relativo della materia bianca [unità arbitraria] e la barra di errore indica l'errore standard della media) è stato identificato in due cluster (giallo), e un modello di MA > MC ma FA < FC (grafico a destra della barra di errore) in due cluster (viola). ACC = corteccia cingolata anteriore; AF = fascicolo arcuato; Cal = calcarina; CAU = caudato; CC (Body) = corpo del corpo calloso; CC (Spln) = splenio del corpo calloso; Cing = cingolo; DLPFC = corteccia prefrontale dorsolaterale; DMPFC = corteccia prefrontale dorsolaterale; DMPFC = ippocampo; IC = capsula interna; ILF = fascicolo longitudinale inferiore; Inf Cblm = ippocampo; IC = capsula interna; ILF = fascicolo longitudinale inferiore; Inf Cblm = cervelletto inferiore; Ling = giro linguale; MTG = giro temporale medio; OFC = corteccia orbitofrontale; OPO = polo occipitale; PCC = corteccia somatosensoriale primaria; SMA = area motoria supplementare; STG = giro temporale superiore; Sup Cblm = cervelletto superiore; THA = talamo; TOJ = giunzione temporo-occipitale. [...]

3.2. DOMANDA 2: LA NEUROANATOMIA DELL'AUTISMO SI ADATTA ALLE PREVISIONI DELLA TEORIA EMB DELL'AUTISMO, NEI MASCHI E/O NELLE FEMMINE?

Qui abbiamo testato la misura in cui le strutture sensibili alla diagnosi di autismo sono anche tipicamente dimorfiche sessualmente. Per la materia grigia, indipendentemente dalla soglia a livello di voxel, non abbiamo trovato alcuna prova di sovrapposizione sostanziale tra le strutture sensibili alla diagnosi nei maschi (MA > MC, MC > MA) e le differenze di sesso tra i controlli (MC > FC, FC > MC) in modo direzionale, come previsto dalla teoria EMB (Fig. 2B, linea solida blu; probabilità P > 0.999, suggerendo nessuna sovrapposizione tra le mappe: ad esempio, con un livello di voxel a P < 0.025 nelle mappe sogliate, il 0.2% della mappa di differenza autismo-controllo nei maschi si è sovrapposto con strutture tipicamente dimorfiche sessuali). La sovrapposizione era poco più alta (ad esempio 2.3% in mappe di voxel sogliati a P <0.025) indipendentemente dalla soglia di voxel, quando si utilizzava la mappa delle differenze di gruppo tra maschi dall'analisi aggiuntiva VBM effettuata su un campione più grande maschile multicentrico, e non era diverso dalla sovrapposizione che si verificava casualmente (P > 0.001) (Fig. 2D, linea tratteggiata blu).

Al contrario, c'era una sostanziale sovrapposizione tra strutture sensibili alla diagnosi nelle femmine (FA > FC, FC

EBOOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSIVA
PARTE II. Che genere di patologia? Come le differenze di genere si ripercuotono su sintomatologia...

> FA) e differenze di sesso tra i controlli, indipendentemente dalla soglia a livello di voxel (Fig. 2B, linea rossa). Ad esempio, 13.8% (a livello di voxel P <0.0005) a 25.1% (a livello di voxel P <0.025) di voxel nella mappa di differenza autismo-controllo nelle femmine si sovrapponeva con strutture sessualmente dimorfiche nei controlli. Questo effetto era significativamente più grande del previsto secondo un'ipotesi nulla di sovrapposizione casuale di un cluster, generato da simulazioni di Monte Carlo (P <0.001).

Dei risultati ancora più chiari sono stati notati per la materia bianca. La sovrapposizione tra le strutture sensibili alla diagnosi di autismo nei maschi e le strutture sessualmente dimorfiche nei controlli era ancora una volta minimo nel campione principale e più grande (ad esempio 0.9% e 7.7%, rispettivamente con mappe a livello voxel P <0.025; Fig. 2C, linea blu solida, e E, linea tratteggiata blu). Sorprendentemente, tuttavia, la sovrapposizione nelle femmine (Fig. 2C, linea rossa) era estesa (ad esempio 24.5% in livello di voxel P <0.0005 mappe e 55.3% in P <0.025 mappe) e si è verificato non casualmente (P <0.001), indipendentemente dalla soglia di voxel. Un esempio di tale sovrapposizione era che la maggior parte dei voxel che mostravano un'interazione sesso × diagnosi nella precedente analisi fattoriale 2×2 (Fig. 3), riconfermando che solo nelle femmine, ma non nei maschi, c'è una stretta relazione tra la neuroanatomia dell'autismo e il dimorfismo sessuale neurale nei controlli.

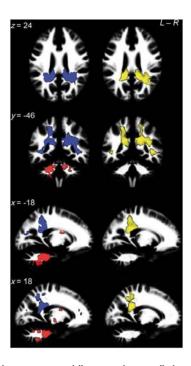


Fig. 3: Le regioni di sovrapposizione della materia bianca nelle femmine coincidono con i cluster che mostrano una significativa interazione sesso × diagnosi nel disegno fattoriale 2 × 2. La colonna di sinistra mostra i voxel di sovrapposizione della materia bianca per i contrasti 'FC > FA E FC > MC' (rosso) e 'FA > FC E MC > FC' (blu) da mappe a livello di voxel P < 0,025. La maggior parte di essi erano spazialmente contigui e costituivano cluster bilaterali: il primo (rosso) coinvolgeva fibre ponto-cerebellari e il secondo (blu) coinvolgeva cingolo, corpo calloso (splenio), fascicolo longitudinale inferiore e fascicolo arcuato. In particolare, quest'ultimo situato nelle stesse regioni come cluster che mostrano un'interazione sesso × diagnosi nel 2 × 2 disegno fattoriale VBM (colonna destra, giallo; sogliato a livello di voxel P <0.025 e corretto per confronti multipli garantendo un FDR topologico misurato sui voxel a q <0.05). Questa replica nella posizione della sovrapposizione (blu, dall'analisi alla domanda 2) e l'interazione sesso × diagnosi (giallo, dall'analisi alla domanda 1) illustra il fatto che il collegamento tra le caratteristiche neuroanatomiche dell'autismo e le caratteristiche del dimorfismo sessuale tipico è specifico delle femmine, perché questo collegamento a livello statistico è significativamente diverso da quello nei maschi, che mancano di tale collegamento.

In sintesi, abbiamo osservato marcate differenze di sesso all'interno dell'autismo in termini di neuroanatomia. Le caratteristiche atipiche nelle femmine, ma non nei maschi, si sono

sovrapposte alle aree che mostrano il tipico dimorfismo sessuale nei controlli, confermando le previsioni della teoria EMB nelle femmine ma non nei maschi.

3.3 LE REGIONI DEL CERVELLO CHE SI ADATTANO ALLE PREVISIONI DELLA TEORIA DEL CERVELLO MASCHILE ESTREMO SONO COR-RELATE ALL'INFLUENZA PRENATALE DEGLI ORMONI STEROIDEI SESSUALI?

Gli steroidi sessuali prenatali sono un meccanismo biologico che modella lo sviluppo precoce del cervello e l'emergere del dimorfismo sessuale (Lombardo et al., 2012a, b). Una misura proxy per l'influenza degli steroidi sessuali prenatali è il rapporto 2D:4D, dove un rapporto più basso tra la seconda e la guarta cifra indica un maggiore androgeno rispetto all'influenza degli estrogeni (Zheng e Cohn, 2011). Pertanto, abbiamo testato se le regioni del cervello nelle femmine che si adattano alle previsioni della teoria EMB fossero correlate con un rapporto 2D: 4D.

Nel complesso, le femmine con o senza autismo in questo campione non differivano nella loro mano sinistra [femmine con autismo: media = 0,967, deviazione standard SD = 0,0322; soggetti di controllo femminile: media = 0.975, SD = 0.0287; t(58) = 1.010, P = 0.317] o mano destra [femmine con autismo: media = 0.971, SD = 0.0256; soggetti di controllo femminile: media = 0.972, SD = 0.0293; t(58) = 0.171, P = 0.865] 2D:4D rapporti. Tuttavia, esaminando le regioni che si adattano alle previsioni della teoria EMB (identificate dalle analisi di sovrapposizione, ad una soglia conservativa a livello di voxel di P <0.0005) abbiamo trovato una correlazione positiva tra la sinistra nel rapporto 2D:4D e il relativo volume di materia grigia dei voxel sovrapposti 'FC > FA E FC > MC' (Fig. 4A e B) nella corteccia cingolata anteriore destra e area motoria supplementare sinistra nelle femmine neurotipiche (r = 0.38, P = 0.039), ma non nelle femmine con autismo (r = -0.01, P = 0.947). C'era una tendenza verso la significatività nella differenza tra queste correlazioni (P = 0.088). Abbiamo anche osservato una correlazione negativa tra sinistra nel rapporto 2D: 4D e il relativo volume di materia grigia dei voxel

sovrapposti 'FA > FC E MC > FC' (Fig. 4C e D) nella corteccia visiva extrastriata destra e giro temporale medio nelle femmine neurotipiche (r = -0.40, P = 0.027), ma non nelle femmine con autismo (r = 0.24, P = 0.205). La differenza tra queste correlazioni era significativa (P = 0.014). Questi risultati suggeriscono che nelle femmine neurotipiche, le regioni che si adattano alle previsioni della teoria EMB sono sensibili all'influenza prenatale degli steroidi sessuali. Tali correlazioni, tuttavia, non è dimostrato che siano significative nelle femmine con autismo.

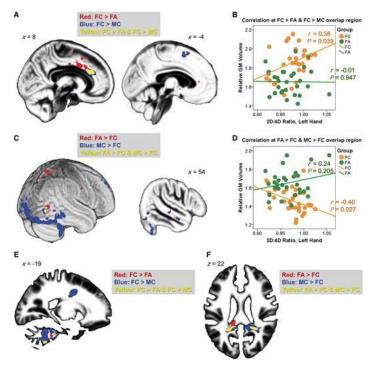


Fig. 4: Regione di sovrapposizione e rapporto 2D:4D. (A-D) Regioni di materia grigia sovrapposti (giallo, da voxel·level P <0.0005 mappe) che collegano le caratteristiche neuroanatomiche di autismo nelle femmine (FCFA) a quelle delle differenze di sesso nei soggetti di controllo (MCFC) erano spazialmente contigui e ha mostrato una correlazione volumetrica a sinistra 2D: rapporto 4D nelle femmine neurotipiche, ma non le femmine con autismo, per entrambe le direzioni di contrasto [A: sovrapposizione alla corteccia cingolata anteriore destra (sinistra) e un cluster più piccolo all'area motoria supplementare

sinistra (destra); B: le correlazioni per le regioni in A; C: sovrapposizione alla corteccia visiva extrastriata destra (sinistra) e al giro temporale medio (destra); D: le correlazioni per le regioni in C]. Queste regioni riflettono le caratteristiche neuroanatomiche di autismo nelle femmine, mostrano differenze tipiche del sesso, e hanno correlazioni di volume con i processi ormonali sessuali prenatali solo nelle femmine neurotipiche, forse perché i loro volumi nelle femmine con autismo erano già vicino ai limiti per le femmine in generale, come evidenziato dalla convergenza delle linee di regressione dei due gruppi sotto più forti effetti di androgeni prenatali (cioè un più basso rapporto 2D:4D). (E e F) Le regioni sovrapposte della materia bianca erano spazialmente contigue e coinvolgevano le fibre ponto-cerebellari (E) e il corpo calloso posteriore, il cingolo, il fascicolo longitudinale inferiore e il fascicolo arcuato (F). Non hanno mostrato una correlazione volumetrica con il rapporto 2D:4D. GM = materia grigia. Per le regioni di sovrapposizione della materia bianca (Fig. 4E e F), nessuna delle correlazioni con il rapporto 2D:4D di sinistra era significativa. Il rapporto 2D:4D di destra non era significativamente correlato con il volume delle regioni di sovrapposizione della materia grigia/sostanza bianca.

Queste analisi di correlazione (otto in totale) erano esplorative, quindi il livello di significatività non è stato aggiustato per i confronti multipli. Inoltre, la selezione delle regioni per i test e i test effettivi sono stati eseguiti sugli stessi dati, quindi l'ampiezza delle dimensioni degli effetti potrebbe non riflettere la vera dimensione dell'effetto.

4. DISCUSSIONE

Abbiamo trovato prove che suggeriscono che gli aspetti della neuroanatomia dell'autismo negli adulti ad alto funzionamento sono dipendenti dal sesso. Inoltre, solo le femmine con autismo mostrano caratteristiche neuroanatomiche atipiche che si sovrappongono sostanzialmente alle strutture che mostrano dimorfismo sessuale nei controlli neurotipici (cioè la "mascolinizzazione" neuroanatomica), cosa che indica come le previsioni della teoria EMB dell'autismo siano osservate nelle femmine, ma non nei maschi.

4.1. A LIVELLO NEURALE, FEMMINE E MASCHI CON AUTISMO POSSONO COMPRENDERE DIVERSI SOTTOGRUPPI

Il nostro primo obiettivo è stato quello di verificare se c'è un cluster sostanzialmente grande (test spaziale) che mostra una EBOOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSIVA PARTE II. Che genere di patologia? Come le differenze di genere si ripercuotono su sintomatologia...

significativa interazione sesso × diagnosi (test di grandezza) nel disegno fattoriale VBM 2 × 2. Tali interazioni erano chiare nella materia bianca (ma marginali nella materia grigia), suggerendo che alcune caratteristiche neuroanatomiche di autismo si manifestano in modo diverso dal sesso. Queste osservazioni estendono il lavoro precedente da studi più piccoli che mostrano l'interazione sesso × diagnosi sull'integrità della materia bianca (nel corpo calloso, cingolo e corona radiata) e il volume della materia grigia (al lobo parietale inferiore destro e opercolo rolandico) (Beacher et al., 2012a), e in attivazione del cervello durante un compito di rotazione mentale (Beacher et al., 2012b).

All'interno del presente campione abbiamo anche trovato che c'era una minima sovrapposizione tra le caratteristiche neuroanatomiche dell'autismo nei maschi e nelle femmine (Fig. 2). Le caratteristiche neuroanatomiche delle femmine con autismo [...] sostanzialmente replicano le osservazioni da un precedente studio più piccolo (Craig et al., 2007), e inoltre, entrambi i risultati sono distinti da aree trovate in studi di maschi (o campioni di maggioranza maschile) come rivelato nella più grande meta-analisi fino ad oggi (Radua et al., 2011; Via et al., 2011). Il messaggio convergente è che per gli adulti ad alto funzionamento con autismo, maschi e femmine possono avere diversi neurofenotipi strutturali.

È stato proposto che, se le femmine sono meno vulnerabili a sviluppare l'autismo in modo innato, possono essere necessari per loro dei cambiamenti cerebrali più 'gravi' per raggiungere il punto di diagnosi clinica (Wing, 1981; Lord et al., 1982; Craig et al., 2007; Murphy et al., 2011). Se è vero, dovremmo aspettarci che: (i) le femmine con autismo mostrino maggiori dimensioni degli effetti nei cambiamenti rispetto alle femmine neurotipiche, nelle stesse regioni che differiscono tra i maschi con e senza autismo; e/o (ii) le femmine con autismo dovrebbero avere un coinvolgimento spaziale più ampio, includendo e trascendendo le regioni che sono atipiche nei maschi con autismo. Sorprendentemente, nessuna di queste previsioni è stata supportata dai nostri risultati o da altri report recenti (Craig et al., 2007; Calderoni et al., 2012). Anche se c'è una ipotesi ormai datata che le femmine con autismo tendano ad essere più gravemente colpite a livello cognitivo (e forse neurale) (Tsai et al., 1981; Wing, 1981; Lord et al., 1982; Tsai e Beisler, 1983; Lord e Schopler, 1985), i nostri dati su adulti ad alto funzionamento non confermano un tale quadro. Una spiegazione è che la capacità cognitiva generale influenza ulteriormente il modo in cui l'autismo si manifesta nei maschi e nelle femmine. Può essere che le femmine con autismo ad alto funzionamento siano neuralmente e cognitivamente "diverse da" piuttosto che "più gravi" delle loro controparti maschili. È anche possibile che nella popolazione più disabile, le femmine con autismo sono effettivamente più neuralmente e cognitivamente compromesse rispetto ai maschi con autismo. Sono attesi degli studi futuri che impieghino un disegno simile al nostro.

La neuroanatomia specifica per il sesso qui scoperta per gli adulti ad alto funzionamento con autismo è in linea con la crescente evidenza di profili biologici specifici per il sesso per il sottogruppo ad alto funzionamento a livello di proteomica del siero (Schwarz et al., 2011; Ramsey et al., 2012), ormoni steroidei sessuali e antropometria (Ruta et al., 2011; Bejerot et al., 2012), e per l'intero spettro autistico a livello di genetica (Gilman et al. , 2011; Puleo et al., 2012; Szatmari et al., 2012), trascrittomica (Kong et al., 2012) e crescita precoce del cervello (Sparks et al., 2002; Bloss e Courchesne, 2007; Schumann et al., 2009, 2010; Nordahl et al., 2011). In sintesi, maschi e femmine con autismo ad alto funzionamento, anche se diagnosticati con gli stessi criteri comportamentali, differiscono in alcuni aspetti della neuroanatomia. Testare i meccanismi (eziologici, evolutivi ed esperienziali) che rendono conto di ciò aiuterà a chiarire l'affidabilità maschile e le fonti di eterogeneità nell'autismo (Werling e Geschwind, 2013).

4.2. LE PREVISIONI A LIVELLO CEREBRALE DELLA TEORIA DEL CERVELLO MASCHILE ESTREMO DELL'AUTISMO SONO OSSERVATE NELLE FEMMINE MA NON NEI MASCHI

Il nostro secondo obiettivo era quello di testare le previsioni della teoria EMB dell'autismo a livello di neuroanatomia. La teoria, nella sua formulazione originale a livello cognitivo (Baron-Cohen, 2002), non ha stabilito se i maschi e le femmine con autismo possono essere diversi, ma allo stesso modo non ha escluso la possibilità che la "mascolinizzazione" possa essere espressa in modo diverso in ogni sesso. Esaminando separatamente maschi e femmine, abbiamo scoperto che le femmine con autismo avevano caratteristiche neuroanatomiche che si sovrapponevano sostanzialmente con le strutture sessualmente dimorfiche nei controlli. Nei maschi con autismo, le previsioni EMB a livello neurale non sono state confermate. A causa del design dello studio (trasversale e sugli adulti), questi risultati non possono fornire dati diretti, eziologici o di sviluppo per l'autismo. Tuttavia, tre interpretazioni concorrenti possono offrire spunti per studi futuri su come i meccanismi fisiologici associati alla differenziazione sessuale possono avere un impatto sullo sviluppo dell'autismo, nei maschi e nelle femmine, rispettivamente.

La prima interpretazione è che i risultati forniscono un sostegno parziale alla teoria EMB, in modo specifico per il sesso, a livello neuroanatomico. Dato che l'emergere del tipico dimorfismo sessuale nella struttura del cervello riflette sia il cromosoma sessuale che gli effetti ormonali del sesso (Baron-Cohen et al., 2011; McCarthy e Arnold, 2011), questa osservazione specifica per le donne suggerisce che questi fattori fisiologici relativi alla differenziazione sessuale possano essere critici per le femmine ma non per i maschi con autismo. Per esempio, se gli ormoni sessuali sono coinvolti, gli effetti specifici del sesso potrebbero riflettere le risposte non monotoniche alla dose e gli effetti a basse dosi; una piccola variazione nel dosaggio ormonale può avere effetti maggiori a dosi più basse, il che può spiegare effetti più pronunciati a livello di neuroanatomia nelle femmine rispetto ai

maschi (Vandenberg et al., 2012). Un profilo comportamentale (Ingudomnukul et al., 2007; Knickmeyer et al., 2008) e fisiologico più "tipicamente maschile" (Knickmeyer et al., 2006; Ingudomnukul et al., 2007; Ruta et al., 2011; Schwarz et al., 2011; Bejerot et al., 2012) è stato ripetutamente notato per le femmine con autismo. Tuttavia, un profilo estremo 'tipicamente maschile' per i maschi con autismo è stato trovato con minor frequenza. Anche se alcuni studi mostrano un modello 'estremo-maschile' in adulti maschi con autismo ad alto funzionamento nel livello di androstenedione nel siero (Ruta et al., 2011) e nella risposta funzionale MRI durante il processo decisionale sociale affettivo (Hall et al., 2012), altri non trovano tali profili fisiologici 'estremo-maschili' (Schwarz et al., 2011; Bejerot et al., 2012). Dovrebbe essere una domanda di ricerca importante come i fattori fisiologici legati alla differenziazione sessuale possano essere

meccanicisticamente associati a diversi livelli di caratteristiche

autistiche, nei maschi e nelle femmine.

Biologicamente, sia i cromosomi sessuali (Lee et al., 2012) che gli effetti degli ormoni sessuali (Baron-Cohen et al., 2011) possono contribuire alle osservazioni attuali. Anche se non siamo stati in grado di esaminare gli effetti dei cromosomi sessuali nel disegno attuale, abbiamo trovato alcune prove preliminari che la sensibilità all'influenza prenatale degli steroidi sessuali (indicizzata dal rapporto 2D:4D) possa essere rilevante per le regioni (ad esempio la corteccia cingolata anteriore, corteccia extrastriata) che si adattano alle previsioni della teoria EMB. La corteccia cingolata anteriore possiede un'alta densità di recettori di steroidi sessuali nei primati durante il primo sviluppo (Clark et al., 1988), e quindi può essere sensibile agli androgeni prenatali. Gli androgeni prenatali contribuiscono significativamente alla mascolinizzazione del cervello (Hines, 2003) e correlare con tratti cognitivi rilevanti per l'autismo (ad esempio il tasso di sviluppo del linguaggio, il contatto visivo, l'empatia, la sistematizzazione, e l'attenzione ai dettagli) nei bambini in fase di sviluppo tipico (Baron-Cohen et al., 2011). È quindi plausibile che gli ormoni PARTE II. Che genere di patologia? Come le differenze di genere si ripercuotono su sintomatologia...

steroidei sessuali prenatali influenzare il neurosviluppo relativi all'autismo, in particolare nelle femmine.

Una seconda interpretazione della scoperta solo femminile, supponendo che la teoria originale EMB tenga, è che anche se i fattori fisiologici relativi alla differenziazione sessuale possono essere critici per l'autismo, gli effetti tetto nei maschi possono aver oscurato la nostra capacità di rilevare effetti simili nei maschi. Cioè, se il cervello maschile tipicamente in via di sviluppo si è già avvicinato a un limite in termini di "mascolinizzazione" volumetrica, sarebbe difficile rilevare se i maschi con autismo siano ancora più estremi. Poiché le femmine non sono al limite, piccole variazioni fisiologiche possono produrre effetti più facilmente osservabili sul volume del cervello. Questo può valere non solo per la neuroanatomica, ma anche per altri aspetti fisiologici e comportamentali esaminati in precedenza.

In linea con guesta ipotesi di effetto tetto, la mancanza di una significativa correlazione volumetrica con il rapporto 2D:4D nelle femmine con autismo può verificarsi sotto una logica simile: possono essere già state 'mascolinizzate' vicino al limite femminile, rendendo la correlazione meno facilmente rilevabile di quella nelle femmine neurotipiche. La convergenza delle linee di regressione al punto più basso per il rapporto 2D:4D in Fig. 4B e D supporta questa interpretazione. In alternativa, la correlazione differenziale nelle femmine con e senza autismo può essere attribuibile ad altri fattori che modulano gli effetti del neurosviluppo degli ormoni steroidei sessuali prenatali, piuttosto che semplicemente la quantità di stimolazione. L'assenza di una differenza di gruppo nel rapporto 2D:4D corrisponde a questa visione.

Un'ultima interpretazione è che le osservazioni in realtà derivano da fattori non correlati alla differenziazione sessuale. Le due interpretazioni precedenti presuppongono che le tipiche differenze di sesso nel cervello siano il prodotto di meccanismi fisiologici associati alla differenziazione sessuale. Tuttavia, la variabilità del volume cerebrale potrebbe invece essere un prodotto di meccanismi esperienziali (ad esempio esperienze di genere; Cheslack-Postava e Jordan-Young, 2012) o di meccanismi biologici non

correlati alla differenziazione sessuale (ad esempio effetti genetici o epigenetici che non sono legati al sesso). Se è vero, la conferma osservata alle previsioni della teoria EMB è solo una "feno-copia neurale", derivante da questi meccanismi aggiuntivi non associati al cromosoma sessuale o agli effetti ormonali del sesso. Sono necessari studi accurati per mettere al vaglio queste interpretazioni diverse, che comunque non si escludono a vicenda.

4.3. UN'IPOTESI ALTERNATIVA CHE COLLEGA L'AUTISMO ALLE DIF-FERENZE BIOLOGICHE DI SESSO: I MASCHI CON AUTISMO SONO 'FEMMINILIZZATI' IN TERMINI DI NEUROANATOMIA?

Dal punto di vista teorico, vale la pena notare che la teoria EBM non è l'unica ipotesi che prevede una relazione tra autismo e differenziazione sessuale biologica. Bejerot et al. (2012) hanno proposto che l'autismo è associato con 'incoerenza di genere' o androginia a livello fisiologico, e queste affermazioni sono state supportate dai risultati che le femmine con autismo hanno alcune caratteristiche fisiche e biologiche 'mascolinizzate', ma i maschi con autismo sono invece 'femminilizzati'. Le previsioni delle due teorie a livello neuroanatomico sono le stesse per le femmine ma diverse per i maschi con autismo. I principali risultati neuroanatomici per le femmine nel presente studio si adattano a entrambe le teorie.

Sulla base di questo, abbiamo ulteriormente eseguito un'analisi sussidiaria esplorando se i maschi con autismo, rispetto ai maschi neurotipici, hanno mostrato una neuroanatomia 'femminilizzata' compatibile con le previsioni dell'ipotesi della 'incoerenza del genere' (piuttosto che 'eccessiva mascolinizzazione' come previsto dalla teoria EMB). [...]

I risultati hanno mostrato che c'era una sovrapposizione non casuale (P <0,001) tra strutture sensibili alla diagnosi di autismo nei maschi e strutture sessualmente dimorfici nei controlli che rappresentano 'femminilizzazione', e questo è stato costantemente osservato in quasi tutte le soglie a livello di voxel a parte i bassi valori P per la materia bianca (Fig. 5B e C, linee tratteggiate verdi). Tuttavia, quando si esaminano ulteriormente le due direzioni

della coppia di contrasti separatamente, è evidente che solo uno di loro ('MC > MA E MC > FC', Fig. 5D e E, linee tratteggiate verdi) è costantemente mostrato con una sovrapposizione non casuale, sia nella materia grigia e bianca, mentre per l'altra direzione ('MA > MC E FC > MC', Fig. 5D ed E, linee tratteggiate verdi) la sovrapposizione giaceva entro l'intervallo di quello osservato in condizioni casuali. Questi risultati nei maschi con autismo stanno in netto contrasto con i risultati osservati per le femmine, dove entrambe le direzioni dei contrasti mostrano costantemente una sovrapposizione non casuale (Fig. 5D e E, linee rosse solide e tratteggiate).

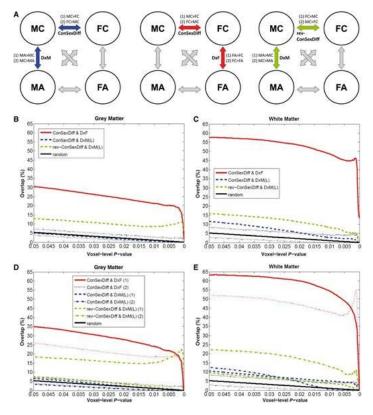


Fig. 5: Analisi di sovrapposizione che verifica se i maschi con autismo sono 'femminilizzati' in termini di neuroanatomia. Seguendo la Fig. 2, questa figura illustra inoltre se i maschi con autismo mostrano caratteristiche neuroanatomiche che assomigliano alle

tipiche differenze di sesso ma in una direzione indicativa di 'femminilizzazione' (A, a destra). Le linee verdi indicano la percentuale di voxel che caratterizzano l'effetto diagnostico dell'autismo nei maschi [DxM(L), utilizzando il più grande campione maschile multicentrico] che appartengono anche a quelli che caratterizzano 'femminilizzazione' (rev-ConSexDiff), in media da entrambe le direzioni di contrasto nei pannelli B e C, ma separatamente nei pannelli D ed E (E condivide la stessa leggenda di D). Nei pannelli B e C, le linee rosse e blu ripetono esattamente quelle in Fig. 2D e 2E. Nei pannelli D ed E, per ogni analisi di sovrapposizione i risultati dalle due direzioni di coppia di contrasti sono mostrati separatamente.

Insieme, questi risultati neuroanatomici possono essere una prova preliminare e modesta che i maschi con autismo mostrano "incoerenza di genere". Tuttavia, non è ancora chiaro come questo coincida con i risultati del livello cognitivo in cui i dati si adattano alle previsioni della teoria EMB [...]. La relazione tra fisiologia, neuroanatomia e cognizione, rispettivamente nei maschi e nelle femmine con autismo, rimane una questione aperta per la ricerca futura.

4.4. LIMITAZIONI E DIREZIONI FUTURE

Data l'eterogeneità nell'autismo, se la neuroanatomia dipendente dal sesso osservata è specifica del campione richiede la replica in altri campioni ad alto funzionamento e altri sottogruppi sullo spettro (ad esempio con basso QI e / o con comorbidità maggiore). Per esplorare questo all'interno del campione attuale abbiamo eseguito una convalida split-half [...]. Devono essere riconosciute diverse altre limitazioni. In primo luogo, questo studio è trasversale, correlazionale e si concentra sugli adulti quindi non può affrontare gli effetti eziologici e di sviluppo. Sono necessari futuri studi longitudinali per capire come le influenze esperienziali e i meccanismi biologici legati alla differenziazione sessuale che esercitano effetti organizzativi precoci (per esempio, effetti dei cromosomi sessuali e degli ormoni sessuali prenatali) o tardivi (per esempio, cambiamenti di sviluppo durante la pubertà) interagiscano e contribuiscano ai presenti risultati.

In secondo luogo, poiché i partecipanti hanno un quoziente intellettivo medio o superiore alla media e non hanno comorbidità importanti, non si sa se i risultati sarebbero generalizzabili a

quelli con un QI inferiore e/o con comorbidità importanti. Allo stesso modo, sarà importante esaminare se i risultati attuali caratterizzano i partecipanti con sintomi autistici più gravi, espliciti e/o clinicamente significativi (ad esempio quelli misurati ben al di sopra del cut-off per "autismo" sull'Autism Diagnostic Observation Schedule). La variabilità nella capacità cognitiva e nella presentazione clinica dei nostri partecipanti con autismo (in particolare le femmine) non è sufficiente per essere rappresentativa dell'intera popolazione di individui "sullo spettro". Pertanto, i risultati non dovrebbero essere generalizzati a tutti gli individui con autismo, il che richiede ulteriori studi su diversi sottogruppi da esaminare.

In terzo luogo, anche se abbiamo trovato poche prove che suggeriscono che i maschi ad alto funzionamento e le femmine con autismo condividano in modo sostanziale una neuroanatomia atipica, non bisognerebbe interpretare questo con l'assunto che i maschi e le femmine con autismo sono completamente diversi gli uni dagli altri. È possibile che le dimensioni degli effetti siano più piccole nei maschi, quindi richiedono dimensioni del campione molto più grandi da rilevare, e tali caratteristiche atipiche risultano essere condivise da entrambi i sessi. Inoltre, anche se il metodo VBM rileva differenze volumetriche locali, le misure volumetriche sono una funzione delle caratteristiche geometriche dei componenti come lo spessore corticale e la superficie (Ecker et al., 2013). Ulteriori lavori dovrebbero esaminare gli effetti generali e specifici del sesso all'interno di queste caratteristiche che lo compongono.

In quarto luogo, anche se una novità di questo studio è la sua capacità di rispondere alle due domande di ricerca all'interno dello stesso disegno, un test ideale delle previsioni della teoria EMB potrebbe utilizzare i confronti indipendenti tra gruppi. Cioè, si vorrebbe idealmente avere un grande campione indipendente di maschi e femmine neurotipici per definire le regioni sessualmente dimorfiche e un secondo grande campione indipendente di maschi e femmine con e senza autismo per definire le regioni dove si verificano gli effetti della diagnosi.

Quinto, ci sono anche delle limitazioni sulle inferenze esplorative degli ormoni steroidei sessuali e l'autismo come il fatto che il rapporto 2D:4D spieghi solo una piccola quantità di varianza degli effetti degli ormoni sessuali prenatali (Breedlove, 2010), e la correlazione volumetrica osservata dovrebbe essere interpretata conservativamente perché si è verificato solo a sinistra e non era significativo per la materia bianca. Inoltre, anche se abbiamo trovato differenze neuroanatomiche a livello di gruppo e alcune differenze comportamentali a livello di gruppo (Tabella 1), non abbiamo trovato alcuna prova di associazioni lineari tra tali caratteristiche neuroanatomiche e misure comportamentali individuali. Questi risultati probabilmente segnalano la sostanziale complessità nella comprensione del rapporto struttura-funzione quando ci si sposta dal gruppo verso il livello individuale, e giustifica ulteriori indagini.

Infine, un ostacolo concettuale deve essere riconosciuto nell'interpretazione dei risultati di tutti gli studi sulle differenze di sesso nelle condizioni neuropsichiatriche definite dal punto di vista comportamentale, dove le presentazioni comportamentali stesse possono essere in parte dipendenti dal sesso/genere. Nel contesto della mancanza di una definizione diagnostica non comportamentale dell'autismo, si può sostenere che, supponendo che ci sia un marcatore/definizione biologica ancora non identificata, maschi e femmine possono richiedere diversi criteri diagnostici comportamentali a causa di: (i) plausibili differenze qualitative nei comportamenti (Kopp e Gillberg, 2011); (ii) differenze quantitative nelle norme specifiche per sesso/genere della distribuzione dei tratti autistici (Lai et al., 2013); (iii) plausibili differenze di sviluppo nei comportamenti (Lai et al., 2011); e (iv) bias diagnostici dei clinici negli ambienti reali (Russell et al., 2011). Tuttavia, è impossibile scoprire potenziali marcatori biologici / definizione di autismo per entrambi i sessi senza adottare alcune definizioni provvisorie comportamentali di autismo, che possono o non possono prendere in considerazione uno o più di questi problemi. Pertanto, i risultati degli studi devono essere interpretati nel contesto della definizione provvisoria. Per quePARTE II. Che genere di patologia? Come le differenze di genere si ripercuotono su sintomatologia...

sto studio, la definizione provvisoria più comunemente adottata ora è basata sulla diagnosi clinica del mondo reale secondo i criteri del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders/ International Classification of Diseases senza considerare le differenze qualitative o quantitative tra i sessi; tuttavia, le differenze di sviluppo sono state considerate, in quanto avevamo bisogno di avere un modo definitivo in cui l'autismo si presenta nell'infanzia (tramite l'Autism Diagnostic Interview-Revised) per entrambi i sessi. Il vantaggio di questo approccio è che rivela i risultati di maschi e femmine con autismo, definito secondo l'attuale pratica clinica comune. L'aspetto negativo è che è difficile dedurre quali saranno i risultati se i criteri comportamentali dell'autismo vengono modificati qualitativamente o quantitativamente in base al sesso/genere. Si potrà rispondere solo quando gli studi futuri applicheranno e confronteranno i risultati di diverse definizioni comportamentali di autismo aggiustate qualitativamente e/o quantitativamente in base al sesso/genere.

Concludiamo che i maschi e le femmine ad alto funzionamento con autismo, anche se diagnosticamente definiti con criteri identici, non dovrebbero essere assunti come simili a livello neuroanatomico. Nelle femmine, ma non nei maschi con autismo, ci sono prove interessanti di "mascolinizzazione" neuroanatomica. Rimane da capire come le differenze nella neuroanatomia si possano mettere in riferimento con le somiglianze nella cognizione tra maschi e femmine con autismo (Lai et al., 2012b). La ricerca futura dovrebbe stratificare per sesso biologico per ridurre l'eterogeneità e fornire una maggiore comprensione della neurobiologia dell'autismo. [...]

9 - PREVALENZA E DISTRIBUZIONE DI GENERE NELLA SINDROME METABOLICA

Tratto e tradotto da



Ogbera, A.O. Prevalence and gender distribution of the metabolic syndrome. Diabetol Metab Syndr 2, 1 (2010).

https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-1

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

La sindrome metabolica (MetS) è un insieme di fattori di rischio cardiovascolare caratterizzato da obesità, obesità centrale, insulino-resistenza, dislipidemia aterogena e ipertensione (Deedwania et al., 2006). Anche se ci sono diverse definizioni della sindrome metabolica, la fisiopatologia uniforme di questa sindrome è la resistenza all'insulina (Reaven, 2002). Una caratteristica clinica prominente di questa sindrome è l'obesità addominale o centrale. I criteri (Alberti et al., 2009) per la MetS includono cinque variabili e cioè: obesità addominale, trigliceridi aumentati, bassa e alta densità di alcol (HDL), pressione sanguigna elevata e una storia di diabete mellito o stato di glucosio a digiuno alterato. L'importanza della sindrome metabolica risiede in gran parte nello sviluppo di malattie cardiovascolari e diabete mellito di tipo 2 (Vitale et al., 2006).

La prevalenza della sindrome metabolica aumenta con l'aumentare dell'intolleranza al glucosio (Alexander et al., 2003) e con l'aumento della prevalenza mondiale del DM [diabete mellito], l'aumento previsto della frequenza di comparsa della MetS

sarà probabilmente in proporzione geometrica. La prevalenza della MetS nella popolazione generale è stimata tra il 17-25% (Al-Saraj et al., 2009; Wahab et al., 2008) e nelle persone con DM, i tassi di prevalenza riportati vanno dal 59% al 61% (AlSaraj et al., 2009; Wahab et al., 2008; Isezuo et al., 2005).

In Nigeria, la DM è un problema emergente di salute non trasmissibile, poiché la sua prevalenza è in aumento. I tassi di prevalenza riportati di MetS nei nigeriani con e senza DM sono rispettivamente di 22% e 59%.

I rapporti pubblicati differiscono nella distribuzione di genere della MetS. Mentre alcuni ricercatori riportano una maggiore incidenza della MetS negli uomini (Fezeu et al., 2007; Ahonen et al., 2009) rispetto alle donne, avviene il contrario in altri report (He et al., 2006). Una constatazione costante nella prevalenza della sindrome metabolica è la dipendenza dall'età: la prevalenza della MetS è spesso nota per aumentare con l'età (Fezeu et al., 2007; Ford et al., 2002). Questo report ha lo scopo di determinare la frequenza di occorrenza, i correlati e la distribuzione di genere dei componenti della MetS nei nigeriani con DM.

2. METODI

I soggetti con DM di tipo 2 sono stati reclutati dall'ospedale generale Gbagada e dagli ospedali universitari di insegnamento dello stato di Lagos, Lagos per lo studio. Questo report fa parte di un recente studio sul profilo lipidico nel DM dall'autore (Ogbera et al., 2009). Dettagli di DM tra cui la durata, il tipo di trattamento, la presenza di comorbidità, fumo e alcool storie sono stati ottenuti intervistando i soggetti dello studio e anche da informazioni nelle loro cartelle cliniche. L'esame clinico ha consentito di determinare gli indici di massa corporea e le circonferenze della vita.

La valutazione di laboratorio comprendeva l'ottenimento di campioni di sangue venoso a digiuno per determinare i componenti del pannello lipidico (colesterolo totale, colesterolo ad alta

densità, colesterolo a bassa densità e trigliceridi), della glicemia e dei livelli di emoglobina glicosilata (HBA1c). Il glucosio sierico è stato misurato con il metodo della glucosio-ossidasi e il profilo lipidico con il metodo enzimatico-colorimetrico. Il comitato etico di entrambi gli ospedali ha ottenuto l'approvazione etica e i soggetti dello studio hanno ottenuto il consenso informato.

La presenza della sindrome metabolica è stata determinata utilizzando la nuova definizione [3]. La presenza di tre o più di uno dei seguenti fattori è un indicatore della MetS. circonferenza della vita (WC) superiore a 102 cm negli uomini e 88 cm nelle donne; livello di trigliceridi (TG) nel siero di almeno 150 mg/dL (1.69 mmol/L); livello di colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL-C) inferiore a 40 mg/dL (1.04 mmol/L) negli uomini e 50 mg/dL (1.29 mmol/L) nelle donne; pressione sanguigna di almeno 130/85 mm Hg; o livello di glucosio nel siero di almeno 100 mg/dL (5.6 mmol/L).

3. RISULTATI

Sono stati reclutati per lo studio un totale di 973 pazienti con diabete mellito. Le femmine e i maschi erano rispettivamente 703 e 260.

3.1 CARATTERISTICHE CLINICHE DEI SOGGETTI DELLO STUDIO

L'età media dei soggetti dello studio era di 58,6 (10,5) anni e il rapporto femmine/maschi era di 3:1. Un passato di fumo e alcol è stato trovato in 83 (9%) e 208 (21%) dei soggetti. L'ipertensione era una caratteristica rilevante, presente in 572 dei soggetti (59%).

[...]

Un confronto dei parametri clinici e biochimici di entrambi i sessi ha mostrato che il BMI medio [Body Mass Index, indice di massa corporeal e la durata del DM dei soggetti di sesso femminile erano significativamente più alti di quelli dei maschi (29.5 kg/m2 vs 27 kg/m2 p = 0.0001, 7 vs 6.5, p = 0.03). L'HBA1c me-

dio, le lipoproteine a bassa densità (LDL-C) e il colesterolo totale (TCHOL) erano anche significativamente più alti nelle femmine che nei maschi (6.7% vs 6.2% p = 0.015, 132.1 mg% vs117.4 mg% p = 0.02, 192 vs 183 p = 0.001).

Ben oltre la metà-793- dei soggetti (81%) erano sotto agenti ipoglicemici orali, 64 (7%) erano sotto insulina e 108 (11%) e 9 (1%) rispettivamente sotto combinazione di insulina e OHA e gestione della sola dieta.

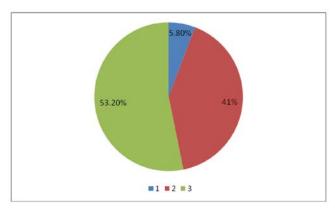
3.2 LA SINDROME METABOLICA E IL RAGGRUPPAMENTO DEI SUOI COMPONENTI

Il numero totale dei soggetti con la sindrome metabolica era 834, con un tasso di prevalenza dell'86%. Il fattore di rischio maggiormente prevalente era l'obesità addominale. Le proporzioni dei parametri che definiscono la MetS sono riportate nella tabella 2.

Parametri che definiscono la MetS	Frequenza (%)
Componente della circonferenza della vita	658 (80%%)
Storia di ipertensione	562(67%)
Trigliceridi elevati	194 (23%)
Riduzione del colesterolo lipoproteico ad alta densità	576 (69%)

Tabella 2. Frequenza di comparsa dei componenti della sindrome metabolica

La distribuzione dei componenti della sindrome metabolica è rappresentata nella figura 1:



Series 1-four components, Series 2-three components, Series 3-two components

Fig. 1: Distribuzione dei componenti dei Mets.

Per le due componenti, le combinazioni più frequenti erano obesità centrale e HDL-C ridotta (51,6% nelle donne e 57,5% negli uomini), per le tre componenti le combinazioni più frequenti erano obesità centrale, ipertensione e HDL ridotto (42,2% nelle donne e 37,8% negli uomini), e per quattro componenti 6,2% nelle donne e 4,5% negli uomini.

La proporzione dei maschi con la MetS era comparabile a quella delle femmine con la MetS (83% vs 87%, p-0.2). La durata media del DM era comparabile in entrambi i sessi (7.1(6.2) vs 6.5(6.6) p-0.1). La prevalenza complessiva dell'ipertensione era del 67% e la proporzione delle femmine con essa era significativamente più alta di quella dei maschi. (70% vs 605, p-0.04). Le storie di fumo e alcol sono state documentate più nei maschi che nelle femmine e queste differenze erano statisticamente significative (per il fumo 11 (2%) vs 60 (27%) p 0.0000001. Per l'alcol (71 (12%) vs 105 (47%) p-0.00001).

3.3 MODELLO DI SOGGETTI LIPIDICI CON LA SINDROME METABOLICA

Il modello delle anomalie lipidiche ha mostrato che le anomalie lipidiche comunemente documentate erano un elevato colesterolo LDL e un ridotto HDL. Questo è mostrato nella figura 2.

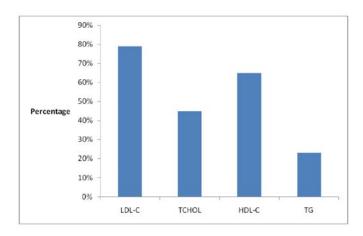


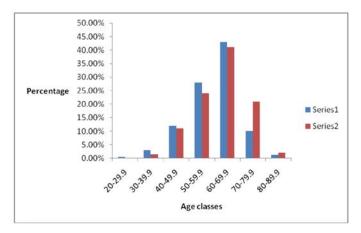
Fig. 2: Modello di anomalie lipidiche nei soggetti con i Mets.

La frequenza della prevalenza di occorrenza della sindrome metabolica è aumentata con l'età. Le proporzioni di soggetti con la sindrome metabolica in ogni classe di età sono mostrate nella tabella 3.

Classi di età	Tutti, N (freq)	MetS, N (freq)
20-29.9	9 (1%)	1(11%)
30-39.9	39 (4%)	28(72%)
40-49.9	118(12.1%)	97(82%)
50-59.9	271(27.9%)	238(88%)
60-69.9	405(41.6%)	353(87%)
70-79.9	123(12.6%)	110 (89%)
>80	8(0.8%)	7 (87%)

Tabella 3 Distribuzione della sindrome metabolica per classi di età

La distribuzione specifica per età della MetS era paragonabile in entrambi i sessi, tranne che nelle età da 70 a 79,9 anni. Questi risultati sono mostrati nella figura 3.



Series 1-females, Series 2-males

Fig. 3: Distribuzione per sesso in base all'età della prevalenza dei Mets.

La proporzione di donne con la MetS che avevano la pressione sanguigna elevata era significativamente più alta rispetto agli uomini che avevano lo stesso problema (431 (76%) vs 135 (61%), p = 0.01). Le femmine con la sindrome metabolica tendevano ad avere colesterolo totale e colesterolo LDL più alti rispetto ai maschi con la sindrome metabolica. [...]

3.4 CONFRONTO CLINICO E BIOCHIMICO TRA SOGGETTI CON E SENZA METS

I soggetti con la sindrome metabolica tendevano ad essere più vecchi e il loro colesterolo LDL medio era più alto di quello dei soggetti senza la sindrome metabolica. [...]

[...]



4. DISCUSSIONE

La MetS è un cluster di fattori di rischio cardiovascolare tra cui obesità, ipertensione e dislipidemia che aumenta il rischio di sviluppo del diabete mellito di tipo 2 e delle malattie cardiovascolari. I fattori di rischio della MetS includono obesità, invecchiamento, stile di vita sedentario, diabete mellito, malattia coronarica e lipodistrofia (Lara-Castro et al., 2007; Renaldi et al., 2009). Si stima che la maggioranza dei pazienti con DM di tipo 2 o alterata tolleranza al glucosio abbia la sindrome metabolica (Isezuo et al., 2005). Noto risultati simili in questo studio, dove riporto il tasso di prevalenza dei Mets all'86%. I tassi di prevalenza dei Mets in entrambi i sessi come rilevato in questo rapporto sono paragonabili a quelli di un precedente rapporto sui Mets (Alberti, 2021). Il ruolo dell'età come fattore di rischio della MetS non può essere enfatizzato troppo, poiché la dipendenza dall'età della prevalenza della sindrome si osserva nella maggior parte delle popolazioni di tutto il mondo (AlSaraj et al., 2009). In questo rapporto, la prevalenza della MetS è nota per aumentare dall'11% tra i partecipanti di età compresa tra 20 e 29 anni all'89% nei partecipanti di età compresa tra 70 e 79 anni. Anche se questo studio ha mostrato che l'età media degli uomini con MetS era significativamente più alta di quella delle donne, la prevalenza specifica per età di MetS tuttavia era simile in entrambi i generi tranne che per le età 70-79 dove la proporzione di uomini con MetS è risultata essere quasi il doppio di quella delle donne. Questi risultati sono in contrasto con quelli documentati in una popolazione delle Seychelles (Kelliny et al., 2008) dove la maggiore prevalenza di MetS utilizzando la definizione ATP era più alta all'età 45-54 per gli uomini. In uno studio finlandese (Pirjo et al., 2004) sulle Mets, la prevalenza delle MetS è risultata aumentare con l'aumentare dell'età nelle donne.

Attualmente ci sono due definizioni principali per la sindrome metabolica e queste sono fornite rispettivamente dalla International Diabetes Federation (Alberti, 2021) e dal National Cholesterol Education Program rivisto (Campbell et al., 2009). Nel

tentativo di armonizzare i diversi criteri per la definizione della Mets, si sono riuniti diversi organismi e hanno rilasciato una dichiarazione congiunta apportando alcune modifiche alla definizione della Mets dell'International Diabetes Federation (IDF). La differenza principale riguarda la misura dell'obesità centrale che sarebbe da considerare come una componente non più obbligatoria per la diagnosi di Mets, anche se la misura della vita continuerebbe ad essere un utile strumento di screening preliminare. Il criterio della glicemia proposto come uno dei parametri definitori della Mets è ora 100 mg% o più (Alberti, 2009).

I componenti della sindrome metabolica variano nei loro tassi di comparsa. Lo studio delle Seychelles (Alberti, 2021) ha riportato l'ipertensione e l'adiposità come i criteri di definizione della MetS che si sono verificati più comunemente, qualsiasi fosse la definizione di MetS utilizzata. Io invece riporto l'obesità centrale e la riduzione del colesterolo HDL come componenti prevalenti delle MetS nei soggetti del nostro studio. Le circonferenze medie della vita erano comparabili in entrambi i sessi con Mets, ma i livelli di HDL significativamente più bassi sono stati notati negli uomini che nelle donne. L'obesità centrale è stata trovata nell'80% dei soggetti dello studio. Questo risultato non è sorprendente data l'osservazione che l'obesità centrale gioca un ruolo centrale nello sviluppo del MetS e sembra precedere la comparsa delle altre componenti MetS (Cameron et al., 2008). È tuttavia pertinente notare che anche se il ruolo specifico dell'obesità centrale nei pazienti con la sindrome metabolica rimane inspiegabile, si è scoperto che gli adipociti bruni attivi che si accumulano in posizioni centrali sono metabolicamente attivi. Inoltre, molti studi hanno confermato l'esistenza di una più stretta correlazione dell'obesità centrale con l'insulino-resistenza, la dislipidemia, l'ipertensione e la cardiopatia aterosclerotica rispetto all'obesità senza schema (Brown 2002). Alcuni ricercatori hanno riportato tassi inferiori - 25% - di comparsa di obesità centrale nella MetS (Ahmed, 2008).

Il modello delle anomalie lipidiche in questo studio era tale che il colesterolo LDL, sebbene non sia un componente della

INDICE PARTE II. Che genere di patologia? Come le differenze di genere si ripercuotono su sintomatologia...

MetS, era l'anomalia lipidica più comunemente documentata nei soggetti con la MetS. La presenza di LDL-C elevata nelle persone con la MetS sembra aumentare l'entità del rischio di sviluppare una malattia coronarica (Campbell et al., 2009). Segnalo una differenza di genere nel modello di anomalia lipidica nei soggetti con Mets. Il colesterolo LDL e TCHOL erano più alti nelle donne che negli uomini con la MetS. Gli uomini con la MetS però avevano valori medi di TG e colesterolo HDL più bassi rispetto alle donne con la MetS. Questo modello di anomalia lipidica è stato documentato in un recente studio nigeriano (Wahab et al., 2008).

Sono state rilevate delle differenze di genere anche nella comparsa di ipertensione nella sindrome metabolica. Riportiamo un tasso di prevalenza di ipertensione del 67%. Questo è simile ai rapporti ai rapporti dal Medio Oriente (Ahmed et al., 2008) e nigeriani (Wahab et al., 2008). Ci sono state tuttavia significative differenze di genere nell'ipertensione e le femmine sembrano avere un tasso di incidenza dell'ipertensione significativamente più alto rispetto agli uomini.

Anche se ciascuno dei componenti della sindrome metabolica individualmente sono stati identificati come fattori di rischio per la malattia cardiovascolare, un individuo con tre o più componenti è a rischio particolarmente elevato. Riporto una distribuzione comparabile dei componenti della MetS in entrambi i sessi. Una piccola percentuale - 5.8% - dei nostri soggetti con DM di tipo 2 ha tutti i componenti della MetS. Questo è in contraddizione con il rapporto di Fezeu et al (2007) che ha riportato l'assenza di una combinazione di quattro componenti della MetS nei loro soggetti di studio. Potenziali fattori che possono aver rappresentato nelle differenze di genere nella distribuzione dei componenti della MetS includono un'età più avanzata negli uomini e significative storie di fumo e alcol.

Un confronto dei parametri biochimici diversi da quelli che definiscono la MetS in entrambi i sessi ha mostrato che i soggetti con la MetS erano significativamente più anziani, avevano indici di massa corporea più elevati e colesterolo a bassa densità più alto di quelli senza MetS.

5. CONCLUSIONE

Questo studio ha mostrato un tasso di prevalenza inaccettabilmente alto di MetS in entrambi i sessi con tipo 2 DM, prevedendo così un elevato carico di malattia di tipo 2 DM da possibili complicazioni cardiovascolari.

10 - MORFOLOGIA DISTINTA DEL LOBO FRONTALE IN RAGAZZE E RAGAZZI CON ADHD

Tratto e tradotto da

(c)(i) Benjamin Dirlikov, Keri Shiels Rosch, Deana Crocetti, Martha B. Denckla, E. Mark Mahone, Stewart H. Mostofsky, Distinct frontal lobe morphology in girls and boys with ADHD, NeuroImage: Clinical, Volume 7,2015, Pagine 222-229, ISSN 2213-1582.

https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.12.010

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) è tra i più comuni disturbi dell'infanzia, caratterizzato da livelli di iperattività, impulsività e disattenzione inappropriati per lo sviluppo. La ricerca sui bambini con ADHD si concentra principalmente sui ragazzi a causa della prevalenza sproporzionata dei ragazzi sulle ragazze con ADHD (da 2:1 a 9:1) (Rucklidge, 2010), tuttavia il tasso di diagnosi tra le ragazze è in rapido aumento (Mahone, 2012). Un crescente corpus di ricerca si è concentrato specificamente sul confronto tra ragazze con ADHD e ragazze con sviluppo tipico (TD [Typical Development]) (Hinshaw et al., 2007; Wodka et al., 2008), ma pochi studi hanno esaminato le differenze di sesso in grandi campioni di ragazzi e ragazze con ADHD a confronto tra loro e con coetanei dello stesso sesso. Soprattutto, sono state studiate raramente le differenze di sesso nella struttura e nella funzione del cervello nei bambini con ADHD (cfr. Castellanos et al., 2002; Mahone et al., 2011), mentre ci

sono state più ricerche sul funzionamento comportamentale in ragazzi e ragazze con ADHD.

La limitata letteratura sulle differenze di sesso nell'ADHD ha mostrato che i ragazzi e le ragazze con ADHD differiscono in termini di presentazione clinica e, in qualche misura, di funzionamento neuropsicologico. Clinicamente, i ragazzi sono più comunemente diagnosticati con il sottotipo combinato e mostrano una maggiore preponderanza di sintomi iperattivi/impulsivi, mentre le ragazze con ADHD sono più spesso diagnosticate con il sottotipo disattento (Hinshaw et al., 2006). Inoltre, ci sono alcune prove che i ragazzi e le ragazze con diagnosi di ADHD nell'infanzia tendono ad avere diversi risultati funzionali (Rucklidge, 2010). La ricerca che esamina le differenze di sesso nel funzionamento neuropsicologico suggerisce che, rispetto ai controlli di pari età e sesso, sia i ragazzi che le ragazze con ADHD mostrano compromissioni nella funzione esecutiva (O'Brien et al., 2010), maggiore interferenza multitask (Ewen et al., 2012), e più debole controllo scheletomotorio (Mostofsky et al., 2003), controllo cognitivo (Mostofsky et al., 2003; Rubia et al., 2001), e controllo emotivo (Castellanos et al., 2006). I ragazzi con ADHD tendono a mostrare una maggiore compromissione motoria, con una persistenza di segni motori sottili (aumento della disritmia) nella tarda infanzia (Cole et al., 2008; MacNeil et al., 2011), una maggiore compromissione durante l'inibizione della risposta sforzo (O'Brien et al., 2010), e una più lenta esecuzione di movimenti a tempo (Denckla e Rudel, 1978). C'è anche una certa evidenza che le ragazze con ADHD tendono a mostrare maggiori deficit cognitivi di ordine superiore durante l'infanzia, come i danni nella pianificazione (O'Brien et al., 2010). In sintesi, le differenze di sesso clinicamente possono essere correlate a maggiori danni motori nei ragazzi con ADHD e diversi profili di funzione esecutiva per le ragazze e ragazzi con ADHD.

La ricerca che studia le differenze neuroanatomiche nei bambini con ADHD è anche predominata da campioni maschili, il che limita la possibilità di esaminare le differenze di sesso. In generale, questi studi hanno mostrato anomalie regionali nella cor-

teccia frontale (Arnsten, 2009: Seidman et al., 2005: Sowell et al., 2003), corteccia prefrontale e premotoria (Mostofsky et al. 2002), corteccia motoria supplementare (Mahone et al., 2011), cervelletto (Berquin et al., 1998; Mostofsky et al., 1998), e gangli della base (Qiu et al., 2009) nonché cortecce parietali e temporali (Shaw et al., 2006; Wolosin et al., 2009). Alcuni studi longitudinali riportano che, anche se lo sviluppo corticale nell'ADHD segue un modello simile a quello dei bambini TD, dove le regioni sensoriali e motorie primarie si sviluppano prima delle aree di associazione di ordine superiore, il picco di spessore corticale (CT [Cortical Thickness) si verifica prima del picco della superficie corticale (SA [Surface Area]) e le ragazze si sviluppano prima dei ragazzi, i bambini con ADHD mostrano un ritardo di diversi anni sia nel picco CT che nella SA che si normalizza entro i 15-17 anni (Shaw et al. 2012. Shaw et al. 2007). Inoltre, la velocità con cui i bambini con ADHD si normalizzano ai livelli di CT con TD è associata al risultato (Shaw et al., 2006). In più, i bambini con ADHD mostrano un'interruzione delle asimmetrie di sviluppo tipico, in particolare nella regione orbito-inferiore del giro frontale (Shaw et al., 2009). Le asimmetrie corticali negli adulti con sviluppo tipico mostrano sensibilità alle differenze di sesso con una polarizzazione verso sinistra, in particolare premotoria, nei maschi, e risultati misti nelle femmine (Goldberg et al., 2013; Koelkebeck et al., 2014; Shaw et al., 2009). Nonostante queste osservazioni, è stato fatto molto poco lavoro di indagine sulle differenze basate sul sesso per quanto riguarda l'asimmetria corticale in ADHD, mentre molti studi di morfologia corticale dell'ADHD hanno incluso le ragazze nelle loro analisi, pochi studi hanno esaminato o riportato le differenze di sesso in ADHD, forse a causa delle dimensioni insufficienti del campione e mancanza di potere statistico (ad esempio, Almeida Montes et al., 2013).

Pochi studi hanno esaminato le differenze di sesso nella neuroanatomia tra i bambini con ADHD. Gli studi che hanno confrontato le ragazze con ADHD con le ragazze TD hanno trovato prove di un minore volume totale del cervello e del volume cerebellare nelle ragazze con ADHD (età 5-16 anni) (Castellanos

et al., 2001) e una ridotta densità di materia grigia nel cervelletto destro nelle ragazze con ADHD (età 8-10 anni) (Montes et al., 2011). Solo due studi hanno confrontato campioni relativamente grandi di ragazze e ragazzi con ADHD con bambini TD dello stesso sesso. Castellanos et al. (2002) hanno applicato un approccio sull'intero cervello in bambini di età 5-18 anni e non hanno trovato prove di differenze di sesso legate all'ADHD nella materia grigia e bianca nei lobi frontale, temporale, parietale e occipitale o nei gangli della base o nel cervelletto; tuttavia, gli autori notano la necessità di nuovi approcci per rilevare anomalie più localizzate nel lobo frontale. Mahone et al. (2011) hanno eseguito un esame dettagliato della morfologia del lobo frontale in bambini di età 8-12 anni, riportando un ridotto volume di materia grigia nella corteccia premotoria laterale sinistra nelle ragazze con ADHD mentre i ragazzi con ADHD hanno mostrato un ridotto volume di materia bianca nella PFC mediale sinistra.

Lo studio attuale si basa sulla ricerca limitata sulle differenze di sesso nella morfologia corticale nei bambini con ADHD, confrontando direttamente grandi campioni di ragazzi e ragazze con ADHD, abbinati sul sottotipo ADHD, con coetanei TD dello stesso sesso. Inoltre, abbiamo esaminato funzionalmente distinte sottoregioni del lobo frontale utilizzando un atlante automatizzato di recente sviluppo (Ranta et al., 2014). L'uso di questo atlante facilità il raggruppamento delle regioni di interesse (ROI [Regions of Interest]) per funzione (cioè, premotoria e prefrontale) e lo studio degli effetti della diagnosi e del sesso per ogni suddivisione funzionale. Abbiamo ipotizzato che: 1) i bambini con ADHD avrebbero mostrato riduzioni regionali nella morfologia corticale rispetto ai bambini TD di pari età, 2) i ragazzi con ADHD avrebbero mostrato maggiori differenze premotorie rispetto ai ragazzi TD, e 3) la morfologia corticale sarebbe stata associata alla gravità dei sintomi all'interno del gruppo ADHD.



2.1. PARTECIPANTI

2. METODO

I partecipanti comprendevano 226 bambini di età compresa tra 8 e 12 anni. Il gruppo ADHD comprendeva 93 bambini (29 ragazze), che rappresentavano tutti e tre i sottotipi. I rimanenti 133 soggetti (42 ragazze) erano il gruppo di sviluppo tipico (TD). [...]

I partecipanti sono stati reclutati in modo da fornire un campione rappresentativo della comunità. Il reclutamento è avvenuto principalmente attraverso la pubblicità nelle scuole pubbliche e private locali, con un ulteriore reclutamento attraverso la pubblicità a livello comunitario, le organizzazioni di volontariato, le istituzioni mediche e il passaparola. Una breve intervista telefonica è stata condotta con un genitore per determinare se il loro bambino soddisfaceva i criteri di inclusione iniziali. Successivamente, un'intervista diagnostica strutturata utilizzando la Diagnostic Interview for Children and Adolescents-IV (DICA-IV; Reich et al., 1997) è stata condotta al telefono con il genitore del bambino. I partecipanti sono stati poi programmati per una visita di studio e hanno ricevuto per posta la Conners' Parent and Teacher Rating Scales-Revised Long Version (CPRS-R:L; Conners et al., 1998), e la ADHD Rating Scale-IV, versioni domestica e scolastica (ADHD-RS; DuPaul et al., 1998), per confermare lo stato diagnostico. Durante la visita iniziale dello studio, ai partecipanti sono stati somministrati la Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (Wechsler, 2003) e il subtest di lettura delle parole del WIAT-II (Wechsler, 2002) per escludere disabilità intellettuali e di lettura.

I criteri di esclusione per tutti i partecipanti consistevano nei seguenti: (1) punteggio del OI completo (FSIQ) inferiore a 80 sulla base del WISC-IV, (2) storia di disabilità intellettuale, convulsioni, lesioni cerebrali traumatiche o altre malattie neurologiche, (3) farmaci psicotropi (diversi dai farmaci stimolanti per bambini con ADHD), (4) un punteggio WIAT-II Basic ReaINDICE

ding inferiore a 85, e (5) una diagnosi DICA-IV di disturbo della condotta, disturbo dell'umore, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo d'ansia da separazione o disturbo ossessivo compulsivo. Dato l'alto tasso di comorbidità tra ADHD e disturbo oppositivo provocatorio (ODD [Oppositional Defiant Disorder]) (Jensen et al., 1999) e poiché non avevamo previsioni specifiche sull'impatto del ODD in comorbidità nei bambini con ADHD, i bambini con ODD in comorbidità non sono stati esclusi. Inoltre non abbiamo escluso i partecipanti TD o ADHD sulla base della presenza di una fobia specifica. [...]

2.2. ACOUISIZIONE ED ELABORAZIONE MRI

Prima di ogni scansione i partecipanti hanno eseguito una prova pratica per familiarizzare con l'ambiente di scansione. I partecipanti sono entrati in una stanza con scanner finto con un istruttore e sono stati guidati attraverso la seguenza di eventi che si sarebbero verificati il giorno della loro scansione reale, tra cui entrare nello scanner, indossare tappi per le orecchie, sentire i rumori forti dello scanner MRI, e stare da soli nello scanner per 10 minuti. [...]

2.3. ANALISI DEI DATI

L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando SPSS versione statistica 20 (IBM, Chicago). In linea con le ricerche precedenti, le misure corticali delle ROI del lobo frontale di ciascun partecipante sono state normalizzate moltiplicando la metrica corticale grezza per il rapporto tra il volume cerebrale totale medio (TBV [Total Brain Volume]) di ogni gruppo diagnostico e il volume cerebrale totale del singolo soggetto (ad esempio, [ROI SA del soggetto * TBV medio ADHD]/ TBV del soggetto) (Kramer et al., 2007; Mahone et al., 2011; Ranta et al., 2009). [...]



3. RISULTATI

3.1. CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

Non ci sono state differenze diagnostiche significative all'interno del sesso o a livello dell'intero gruppo (ADHD vs. TD) per età, stato socio-economico, sesso, WISC-IV *Perceptual Reasoning Index* (PRI), e *Edinburgh Handedness Inventory*. La rappresentazione dei sottotipi di ADHD, l'uso corrente di farmaci stimolanti, e la comorbidità ODD e fobia non differiscono nei ragazzi e nelle ragazze con ADHD. [...]

3.2. ANALISI DELLA CORTECCIA PREFRONTALE

3.2.1. Spessore corticale (CT)

Delle misure ripetute ANOVA [Analisi della Varianza] (2 Diagnosi × 2 Sesso × 2 Emisfero × 5 ROI) per CT delle ROI PFC (ACC, DLPFC, ILPFC, mPFC, e OFC) non hanno rivelato alcun effetto significativo della diagnosi, F (1,222) < 1, p = .947, o interazione diagnosi × sesso, F (1,222) = 0.24, p = .625. C'era un'interazione significativa diagnosi × ROI, F (4,219) = 2.9, p = .023, ηp2 = .05, che era caratterizzata da una significativa interazione diagnosi × emisfero × ROI, F (4,219) = 2.8, p = .026, ηp2 = .049. L'esame dei test post-hoc che confrontano i gruppi diagnostici per ogni ROI all'interno di ogni emisfero non ha rivelato differenze significative tra i gruppi ADHD e TD per nessuna delle ROI, p-valori > .30, anche se c'era una tendenza per ridotto ACC CT nel gruppo ADHD, p = .070, che può aver guidato questa interazione.

3.2.2. Superficie (SA)

Delle misure ripetute ANOVA (2 diagnosi × 2 sesso × 2 emisfero × 5 ROI) per SA di ROI PFC (ACC, DLPFC, ILPFC, mPFC, e OFC) ha rivelato un effetto significativo della diagnosi (TD > ADHD), F (1,222) = 13.6, p < .001, η p2 = .058. Questo

INDICE PARTE II. Che genere di patologia? Come le differenze di genere si ripercuotono su sintomatologia...

effetto della diagnosi differiva per i ragazzi e le ragazze, come evidenziato da un'interazione marginale diagnosi × sesso, F(1,222) = 3.59, p = .059, np2 = .016, in modo che l'effetto della diagnosi era significativo per le ragazze, F(1,222) = 11.4, p = .001, $\eta p2 =$.049, ma non per i ragazzi, F(1,222) = 2.57, p = .110, $\eta p = .011$ (vedi Fig. 1).

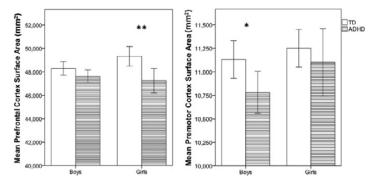


Fig. 1: A sinistra, le riduzioni della superficie PFC sono stati osservati in ragazze con ADHD, rispetto alle ragazze TD, ma non i ragazzi. A destra, le riduzioni in PMC SA osservate nei ragazzi con ADHD, rispetto ai ragazzi TD, ma non le ragazze. Le barre di errore rappresentano intervalli di confidenza 95%, il singolo asterisco rappresenta p <0.05 e il doppio asterisco rappresenta p <0.01.

Questi effetti sono stati qualificati da una significativa interazione diagnosi × sesso × emisfero × ROI, F (4,219) = 2.8, p = .026, $\eta p2 = .049$. Un test a posteriori ha rivelato che le ragazze con ADHD hanno mostrato una più piccola SA corticale in una distribuzione molto più ampia di regioni PFC rispetto ai ragazzi con ADHD, tra cui bilateralmente nel DLPFC, DLPFC sinistra: [...]. Al contrario, i ragazzi con ADHD hanno mostrato meno riduzioni PFC se confrontati con i ragazzi TD, rispetto alle ragazze con ADHD, [...]. I confronti a coppie sono riassunti nella tabella 2.

	TD				ADHD				Differenze ADHD vs TD					
	Ragazze Ragazzi		Tutti		Ragazze		Ragazzi		Tutti					
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Ragazze	Ragazzi
Volume totale del cervello (mm3)	990,656	82,2	1,096,920	100,946	1,063,363	107,261	981,137	86,723	1,074,734	90,312	1,045,548	98,866		
Superficie (mm2) ROI prefrontali														
ACC	5148	521	4909	428	4984	471	4885	435	4752	471	4794	461	(L)**	(R)**
DLPFC	14,389	1248	14,053	1224	14,159	1237	13,6	1291	14,116	1077	13,955	1165	(B)*	
ILPFC	7611	825	7530	875	7555	857	7234	687	7393	752	7344	733	(L)*	
mPFC	9736	614	9559	752	9615	714	9305	867	9385	683	9360	742	(R)**	(L)*
OFC	12,444	799	12,246	952	12,309	909	12,227	872	11,983	860	12,059	866	(R)*	
ROI premotori														
FEF	1885	181	1871	292	1876	261	1969	241	1856	281	1882	266		
LPM	5627	430	5634	605	5632	554	5570	603	5350	597	5544	583		(Bw)**
SMC	3738	357	3625	441	3661	418	3563	356	3576	346	3624	392	(Bw)*	

ACC = cingolato anteriore, DLPFC = corteccia prefrontale dorsolaterale, ILPFC = corteccia prefrontale laterale inferiore, mPFC = corteccia prefrontale mediale, OFC = corteccia orbitofrontale; FEF = campo oculare frontale, LPM = corteccia premotoria laterale, SMC = corteccia motoria supplementare; $+p \le 0.1$; L = sinistra, R = destra, B = sinistra e destra, Bw = ROI bilaterale era significativo e non sono stati testati effetti di lateralità.

Tabella 2. Volume totale del cervello e superficie corticale del lobo frontale.

3.3. ANALISI DELLA CORTECCIA PREMOTORIA

3.3.1. Spessore corticale

Delle misure ripetute ANOVA (2 diagnosi × 2 sesso × 2 emisfero × 3 ROI) per le ROI PMC (SMC, LPM, FEF) non hanno rivelato alcun effetto principale significativo di diagnosi, F (1,222)

^{*} $p \le 0.05$.

^{**} $b \le 0.01$.

< 1, p = .679, e nessuna interazione diagnosi \times sesso, F (1,222) <1, p = .807. Inoltre, tutte le altre interazioni con la diagnosi non erano significative.

3.3.2. Superficie

Delle misure ripetute ANOVA (2 diagnosi × 2 sesso × 2 emisfero × 3 ROI) per le ROI PMC (SMC, LPM, FEF) ha rivelato un effetto principale marginalmente significativo della diagnosi (TD > ADHD), F(1,222) = 3.7, p = .057, η p2 = .016. L'effetto della diagnosi non variava significativamente in base al sesso, interazione diagnosi × sesso: [...].

Dato il modello di risultati per la PFC e il nostro interesse per le differenze di sesso nei ragazzi e ragazze ADHD rispetto ai loro coetanei di sesso corrispondente, analisi separate (diagnosi × emisfero × ROI) per ogni sesso sono stati condotti anche per determinare se l'interazione diagnosi × ROI riportato sopra per la superficie era presente tra ragazzi e ragazze (2 modelli aggiuntivi). Queste analisi hanno rivelato un effetto significativo della diagnosi per i ragazzi, F(1,153) = 5.2, p = .024, $\eta p = .033$, ma non per le ragazze, F(1.69) = 0.6, p = .433, mp2 = .009, suggerendo che l'SA PMC è ridotto nei ragazzi con ADHD rispetto ai ragazzi TD, ma non nelle ragazze con ADHD rispetto alle ragazze TD (vedi Fig. 1). Per i ragazzi, c'era una significativa interazione diagnosi × ROI, F (2,152) = 3.6, p = .03, $\eta p = .045$, in modo che i ragazzi con ADHD ha mostrato significativamente più piccolo SA corticale solo nel LPM bilaterale, F (1,153) = 8.4, p = .004, np2 = .052. Per le ragazze, c'era anche una interazione diagnosi \times ROI, F (2,68) = 4.9, p = .011, η p2 = .13, in modo che le ragazze con ADHD ha mostrato più piccolo SA corticale solo nel SMC bilaterale solo, F (1,69) = 4.1, p = .046, np2 = .056. I confronti a coppie sono riassunti nella tabella 2.

3.4. EFFETTI DELL'ODD E DELLO STATO DEI FARMACI

Per il PFC, delle analisi separate di bambini con ADHD con ODD in comorbidità (n=35) e senza (n=58) rispetto ai bambini TD ha rivelato che per il gruppo ADHD senza ODD c'era un effetto di diagnosi ADHD, F(1,186) = 7.9, p = .005, np2 = .04, così come una significativa interazione diagnosi × sesso × emisfero × ROI, F(4, 183) = 3.2, p = .014, η p2 = .07. Al contrario, per i bambini con ODD in comorbidità, mentre c'era un effetto principale della diagnosi su PFC SA, F (1, 165) = 8.7, p = .004, np2 = .05, non c'era interazione diagnosi × sesso × emisfero × ROI, F(4, 162) = 1.2, p = .297, $\eta p = .03$. Questi risultati suggeriscono che la diagnosi di ADHD, e non la presenza di comorbidità ODD, sta guidando i risultati di interazione osservati nell'intero gruppo. C'era anche un effetto dello stato dei farmaci per il PFC, ovvero sono stati osservati tra i bambini con farmaci stimolanti prescritti attualmente (n=65) un effetto significativo della diagnosi, F (1,195) = 13,9, p < .001, $\eta p2 = .07$, e una interazione marginale diagnosi × sesso, F(1,195) = 3.6, p = .058, $\eta p = .02$, in modo simile ai risultati per l'intero gruppo. Al contrario, questi effetti non erano presenti tra coloro che non avevano prescrizioni di farmaci stimolanti (n=28), con diagnosi: F (1,156) = 2,6, p = .108, $\eta p = .02$, diagnosi × sesso: F (1,156) = .92, p = .340, ηp2 < .01. L'analisi di ODD e dell'effetto dei farmaci sullo spessore corticale della PFC non ha rivelato alcun effetto di ODD o dell'effetto dei farmaci.

Allo stesso modo, per il PMC, analisi separate di bambini con ADHD con e senza ODD in comorbidità rispetto ai bambini TD hanno rivelato che per il gruppo ADHD senza ODD, c'era un effetto della diagnosi di ADHD, F (1,186) = 7.7, p = .006, $\eta p2$ = .04, così come una significativa interazione diagnosi × ROI, F (2,185) = 5.0, p = .008, $\eta p2$ = .05. Al contrario, per i bambini con ODD, non c'era alcun effetto significativo della diagnosi, F (1,165) = .05, p = .83, $\eta p2$ < .001, o un'interazione diagnosi × ROI, F (2,164) = 2.4, p = .091, $\eta p2$ = .03. Questi risultati suggeriscono che la diagnosi di ADHD, e non la presenza di comorbidità ODD, sta guidando i risultati osservati nell'intero gruppo. Le analisi dell'effetto dei farmaci stimolanti sull'SA PM hanno rivelato che entrambi i gruppi hanno mostrato una significativa interazione diagnosi × ROI (senza farmaci attualmente prescritti:

F[2,155] = 4,0, p = .021, np2 = .05; con farmaci attualmenteprescritti: F[2,194] = 3.3, p = .038, np2 = .03), suggerendo che lo stato del farmaco non ha avuto alcun impatto sui risultati PMC SA dall'intero gruppo. Inoltre, non ci sono stati effetti principali significativi o interazioni osservati in nessuno dei sottogruppi ODD, né effetto di cura per lo spessore corticale PMC.

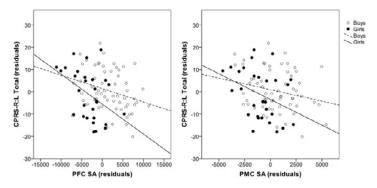


Fig. 2. Gli scatter plot illustrano la relazione inversa tra PFC (sinistra) e PMC (destra) SAs e Conners' Parent Rating Scale-Revised Long Version Total Score, mentre covaria per l'età (correlazione parziale). La PFC era significativamente associata alla gravità dei sintomi sia nelle ragazze che nei ragazzi (ragazzi: r = .289, p = .023; r = .441, p = .019). PMC SA era marginalmente associato con la gravità dei sintomi nei ragazzi (r = -.244, p = .056), mentre non era significativo nelle ragazze (r = .266, p = .171). I cerchi pieni e le linee solide rappresentano le ragazze mentre i cerchi non riempiti e le linee tratteggiate rappresentano i ragazzi.

3.5. CORRELAZIONE DEL COMPORTAMENTO DEL CERVELLO

Sono state utilizzate delle correlazioni parziali per valutare le relazioni tra le ROI dell'atlante Ranta e la gravità dei sintomi (CPRS-R:L ADHD punteggio totale) nei bambini con ADHD. Anche se l'età era solo correlata con SA PMC (SA PMC bilaterale: r = .232, p = .026) ma non SA PFC (SA PFC bilaterale: r =.162, p = .121), l'età è stata inclusa come covariata in entrambe le associazioni PMC e PFC con l'aggiunta della gravità dei sintomi, per coerenza.

Nel campione complessivo di bambini con ADHD abbiamo trovato che una maggiore SA totale PFC e PMC era significativaINDICE

mente associata con minore gravità dei sintomi ADHD (PFC: r = -.252, p = .016; PMC: r = -.219, p = .037). Le analisi di follow-up hanno indagato esclusivamente le correlazioni dei sintomi con la SA in ciascuna delle ROI per ogni sesso. Tra i ragazzi, PMC SA era associato con la gravità dei sintomi (r = -.244, p = .056), mentre questa correlazione non era significativa per le ragazze con ADHD (r = -.266, p = .171). Tuttavia, va notato che il coefficiente di correlazione era simile per i ragazzi e le ragazze con ADHD, suggerendo che la mancanza di significatività tra le ragazze con ADHD può essere dovuto alla potenza ridotta. Al contrario, PFC SA è stato significativamente associato con la gravità dei sintomi in entrambe le ragazze e ragazzi con ADHD (ragazze: r = -.441, p = .019; ragazzi: r = -.289, p = .023), anche se questa relazione sembra essere più forte tra le ragazze con ADHD (Fig. 2). Le statistiche di correlazione sono riassunte nella tabella 3.

	Superficie	2	Superficie								
		Totale prefrontale	ACC	DLPFC	ILPFC	mPFC	OFC	Totale premotori	FEF	LPM	SMC
Ragazze	CPRS:R	441*	359+	369+	407*	379*	223	266	108	303	173
Ragazzi	CPRS:R	289*	192	176	229+	241+	312*	244+	167**	168	293*

Nota: I coefficienti di correlazione parziale sono stati calcolati solo nel gruppo ADHD mentre covariavano per l'età. CPRS: R-L = Conners' Parent Rating Scale-Revised Long Version ADHD Total Score; ACC = cingolo anteriore, DLPFC = corteccia prefrontale dorsolaterale, ILPFC = corteccia prefrontale laterale inferiore, mPFC = corteccia prefrontale mediale, OFC = corteccia orbitofrontale; FEF = campo visivo frontale, LPM = corteccia premotoria laterale, SMC = corteccia motoria supplementare; +p \leq 0.1, *p \leq 0.05, e **p \leq 0.01.

Tabella 3. Coefficienti di correlazione parziale per la morfologia delle ROI del lobo frontale e la gravità dei sintomi.

4. DISCUSSIONE

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di esaminare le differenze neuroanatomiche nel lobo frontale in ragazzi e ragazze di 8-12 anni con ADHD rispetto ai bambini TD dello stesso sesso. Per fare questo, abbiamo incluso un ampio campione di ragazzi e ragazze sia TD che ADHD e abbiamo impiegato una suddivisione automatica di funzioni distinte del lobo frontale (Ranta et al., 2014). In linea con le ricerche precedenti, abbiamo trovato riduzioni del lobo frontale SA nei bambini in età scolare (preadolescenti) con ADHD, mentre non sono state osservate differenze significative in CT. È interessante notare che i modelli differenziali di SA ridotta rispetto ai bambini TD sono stati osservati per le ragazze con ADHD rispetto ai ragazzi con ADHD. I ragazzi con ADHD, rispetto ai ragazzi TD, hanno mostrato una riduzione del posteriore (corteccia premotoria; PMC) in SA, mentre le ragazze con ADHD ha mostrato una riduzione dell'anteriore (corteccia prefrontale; PFC) in SA, rispetto alle ragazze TD. Questi risultati dovrebbero essere considerati alla luce delle diverse vie di neurosviluppo per entrambi i gruppi diagnostici e i sessi, dato che le ragazze si sviluppano prima dei ragazzi (Lenroot et al., 2007) e i bambini TD si sviluppano prima dei bambini ADHD (Shaw et al., 2007). Pertanto, le aree di associazione di ordine superiore che si sviluppano per ultime, come le regioni anteriori del lobo frontale, possono mostrare delle differenze nelle ragazze ma non nei ragazzi perché i ragazzi, sia TD che ADHD, non hanno subito questo stadio avanzato di sviluppo corticale. Inoltre, anche se circa il 40% del nostro campione aveva un ODD in comorbidità, l'analisi di follow-up ha rivelato che i risultati presentati a livello dell'intero gruppo sia per la PFC che per la PMC erano principalmente guidati dall'ADHD, e non dall'ODD. Inoltre, a circa il 70% del campione ADHD sono stati prescritti farmaci stimolanti al momento dello studio. Le analisi di follow-up hanno indicato che non c'era alcun effetto significativo dello stato farmacologico sulla SA della PMC, ma le differenze della SA della PFC erano più pronunciate in coloro a

cui erano stati prescritti degli stimolanti. Questo può suggerire una morfometria prefrontale più atipica o un maggiore potere di rilevare queste differenze tra il campione di bambini a cui sono attualmente prescritti farmaci stimolanti rispetto a quelli che non lo sono, in confronto ai bambini TD. Anche se il nostro campione era relativamente grande, non era ancora sufficiente per esaminare l'impatto dei farmaci sulle interazioni diagnosi × sesso (solo 10 femmine ADHD non avevano prescrizioni attualmente attive di farmaci stimolanti). Pertanto i nostri risultati per quanto riguarda l'impatto dei farmaci stimolanti sull'effetto del sesso in ADHD dovrebbero essere considerati preliminari.

Riduzioni in PMC SA nei ragazzi con ADHD sono in linea con le ricerche precedenti che mostrano compromissioni nella funzione motoria (Cole et al., 2008; MacNeil et al., 2011; Mostofsky et al., 2003), inibizione della risposta motoria di base e della preparazione (O'Brien et al., 2010), e riduzioni del volume PMC (Mostofsky et al., 2002). Queste differenze anatomiche possono essere rilevanti per le differenze di sesso legate all'ADHD nei disturbi motori, in modo che i ragazzi con ADHD in questa fascia di età (8-12 anni) mostrano una maggiore propensione a produrre eccesso di overflow a specchio rispetto alle ragazze con ADHD, che non mostrano overflow a specchio aumentato rispetto alle ragazze TD (MacNeil et al., 2011). I movimenti di overflow a specchio nei ragazzi con ADHD, pensati per riflettere un ritardo di maturazione dell'inibizione intracorticale, sono in linea con le ricerche di Shaw e colleghi che mostrano un ritardo di maturazione nello sviluppo corticale nell'ADHD (Shaw et al., 2007).

Le ragazze con ADHD hanno mostrato diminuzioni più distribuite in SA nel PFC rispetto ai ragazzi ADHD. Questi risultati sono in linea con test neuropsicologici che dimostrano che le ragazze con ADHD presentano deficit nella pianificazione / commutazione (O'Brien et al., 2010), ma non mostrano compromissioni significative nel controllo motorio rispetto all'età corrispondente nelle ragazze TD (Cole et al., 2008; MacNeil et al., 2011). I nostri risultati neuroanatomici suggeriscono che i deficit di ordine superiore nella pianificazione e una maggiore propensione per i comportamenti internalizzanti nelle ragazze con ADHD (Lahey et al., 2007) possano essere collegati alla diminuzione della SA nel mPFC e DLPFC (pianificazione e commutazione) e OFC (regolazione delle emozioni). La maggiore distribuzione di riduzioni significative nella PFC nelle ragazze con ADHD può riflettere un ritardo generale nello sviluppo corticale (rispetto alle ragazze TD) ma, come tutte le ragazze, anche un relativo avanzamento dello sviluppo corticale rispetto ai ragazzi ADHD.

Anche se i ragazzi e le ragazze con ADHD hanno mostrato diversi modelli di riduzione della SA, le regioni come l'OFC, mPFC e ACC sono state ridotte sia nei ragazzi che nelle ragazze con ADHD. Queste regioni, date le loro connessioni con lo striato ventrale (Haber e Knutson, 2010), sono parte del sistema della ricompensa del cervello e sono coinvolti nell'integrazione dei processi cognitivi e motivazionali. Le teorie eziologiche dell'ADHD hanno sostenuto che l'interazione tra cognizione e motivazione (Castellanos et al., 2006) sia sottostante alla disregolazione comportamentale che caratterizza questo disturbo. In particolare, i bambini con ADHD tendono a mostrare un processo decisionale atipico basato sulla ricompensa (ad esempio, lo sconto del ritardo; ad esempio, Sonuga-Barke e Fairchild, 2012), la motivazione/risposta al rinforzo (ad esempio, Luman et al., 2010), e la regolazione delle emozioni (Shaw et al., 2014). Gli studi hanno dimostrato che l'OFC è coinvolto nell'inibizione delle risposte emotive inappropriate (Itami e Uno, 2002) e nell'identificazione del valore di rinforzo degli stimoli (Chib et al., 2009). Si pensa anche che l'ACC sia un'interfaccia tra cognizione e motivazione ed è coinvolto nell'elaborazione della ricompensa e nella consapevolezza dell'errore o del conflitto (Holroyd e Yeung, 2011). La ricerca ha anche dimostrato che la mPFC è associata all'elaborazione della ricompensa, al controllo esecutivo, al rilevamento degli errori, al monitoraggio dei conflitti e all'apprendimento guidato dalla ricompensa (Euston et al., 2012). Inoltre, la fMRI a riposo ha implicato la mPFC come un nodo centrale nella rete di modalità predefinita (DMN), che

è stata suggerita essere una rete che emerge durante i periodi di auto-riflessione non legati al compito. Il lavoro precedente di Castellanos e colleghi ha mostrato una minore coerenza nella DMN e che una minore soppressione della DMN è associata alla variabilità intra-individuale (Uddin et al., 2008). Così, i nostri risultati di una ridotta SA mPFC nei ragazzi e nelle ragazze con ADHD potrebbe suggerire una base anatomica per una DMN immatura, a sostegno dell'idea di un ritardo nello sviluppo nell'ADHD (Fair et al., 2010).

In linea con le differenze del gruppo diagnostico nella SA, una maggiore SA (più tipica) è stata associata a una minore gravità dei sintomi dell'ADHD nel gruppo ADHD. Inoltre, le SA della PMC e della PFC sono state associate alla gravità dei sintomi dell'ADHD tra i ragazzi, mentre la SA della PMC non era significativamente associata alla gravità dei sintomi tra le ragazze con ADHD, anche se il coefficiente di correlazione era simile a quello dei ragazzi, il che suggerisce una mancanza di potenza, ed è stata osservata una forte associazione tra SA della PFC e gravità dei sintomi. Similmente alle differenze del gruppo diagnostico SA PFC viste in ragazzi e ragazze con ADHD, una più forte associazione tra SA PFC e la gravità dei sintomi può essere correlata allo sviluppo del PMC, che avviene prima del PFC, e allo sviluppo delle ragazze, che avviene prima rispetto ai ragazzi, fino al punto che le differenze associate ad ADHD nell'SA PFC viste nelle ragazze possono precedere quelle dei ragazzi. Un precedente lavoro di Shaw e colleghi ha dimostrato che il tasso di assottigliamento corticale è associato alla gravità dei sintomi e alla remissione della sindrome e dei sintomi (Shaw et al., 2011). In questo studio abbiamo scoperto che una diminuzione della SA è associata a una maggiore gravità dei sintomi, quando si controlla l'età. È possibile che i bambini del nostro campione che mostrano una diminuzione della SA possano mostrare una maggiore perturbazione nel loro sviluppo corticale e quindi presentare una maggiore gravità dei sintomi, un'interpretazione che è coerente con la ricerca di Shaw (Shaw et al., 2006). Inoltre, una differenza di sesso nella traiettoria di sviluppo del ripiegamento corticale è un probabile meccanismo alla base di questa associazione, ma sarebbero necessari studi longitudinali per capire se i ragazzi con ADHD mostrano differenze simili nella SA della PFC come fanno le ragazze con ADHD in un momento successivo dello sviluppo.

A nostra conoscenza, solo un altro studio ha indagato le differenze di sesso nella morfologia del lobo frontale nei bambini con ADHD (Mahone et al., 2011). Anche se entrambi gli studi hanno trovato dei risultati simili per il lobo frontale, con dei cali nei bambini ADHD rispetto ai bambini TD, sono state osservate alcune differenze a livello di ROI, dato che lo studio precedente ha scoperto un ridotto volume SMC in ragazze e ragazzi con ADHD, con risultati dimorfismo sessuale solo per PMC laterale (solo ragazze) e mediale PFC (solo ragazzi). Queste differenze possono essere il risultato dell'utilizzo di diversi metodi di parcellizzazione così come l'uso di diverse metriche corticali. Mahone et al. hanno usato ROI delineate manualmente per estrarre il volume della materia grigia e bianca. Nello studio attuale, una parcellizzazione automatica, basata sulla suddetta parcellizzazione manuale, è stata utilizzata per estrarre SA e CT, non il volume. Inoltre, questo studio ha avuto un gruppo di maggiori dimensioni (64 ragazzi ADHD rispetto a 21, e 29 ragazze ADHD rispetto a 21), che possono anche aver contribuito alle differenze nel nostro risultato. In particolare, le dimensioni più grandi del gruppo e l'attenzione a metriche più specifiche possono essere state utili per rilevare una più ampia distribuzione delle anomalie PFC nelle ragazze con ADHD.

A causa della limitata ricerca sulle differenze di sesso nei bambini con ADHD, abbiamo scelto di concentrare la nostra indagine sulle regioni PMC e PFC in un gruppo di bambini con un AHDH relativamente "puro" (cioè, senza comorbidità significative). L'approccio basato sulle ROI utilizzato in questo studio ci ha permesso di indagare la suddivisione funzionale del lobo frontale, cosa che non è stata fatta. Così facendo, non siamo stati in grado di localizzare all'interno delle ROI i cluster che hanno guidato queste differenze di sesso e di diagnosi. Inoltre,

l'inclusione dell'emisfero nella nostra analisi ha rivelato differenze significative tra ragazzi e ragazze con ADHD, ma non è stato osservato alcun chiaro effetto di lateralità. Anche se i nostri dati suggeriscono delle differenze nello sviluppo corticale del lobo frontale nei ragazzi e nelle ragazze con ADHD rispetto ai loro coetanei TD, non siamo stati in grado di testare queste differenze nello sviluppo corticale a causa dei nostri dati cross-sezionali. Alcune precedenti ricerche longitudinali hanno mostrato una riduzione generale del volume di tutti i lobi e del cervelletto nei soggetti con ADHD di età compresa tra 5 e 19 anni (Castellanos et al., 2002). Inoltre, l'uso di un campione "puro" di ADHD può ridurre la nostra capacità di generalizzare i risultati. Dei gruppi di dimensioni maggiori consentiranno ulteriori indagini sull'effetto delle comorbidità nell'ADHD e sull'effetto dei farmaci stimolanti. Tuttavia, i nostri risultati forniscono una base importante per la ricerca futura, che può espandere i metodi e le caratteristiche del campione per lo studio attuale.

11 - DIFFERENZA DI GENERE NELLO STRESS OSSIDATIVO: UN NUOVO SGUARDO AI MECCANISMI DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Tratto e tradotto da



Kander, M.C., Cui, Y. e Liu, Z. (2017), Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. J. Cell. Mol. Med., 21: 1024-1032.

https://doi.org/10.1111/jcmm.13038

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Si possono riscontrare delle differenze tra maschi e femmine in molte malattie, ad esempio la malattia coronarica (CAD [Coronary Artery Disease]). Si sa che la prevalenza, l'insorgenza, la gravità e l'esito di varie di malattie cambiano in base al sesso. Un esempio è il morbo di Alzheimer, che colpisce le donne più degli uomini, sia nella prevalenza che nella gravità (Carter et al., 2012). Anche la sclerosi multipla (SM) ha una prevalenza maggiore nelle donne che negli uomini, e il rapporto donne-uomini dei pazienti con SM è aumentato negli ultimi decenni (Alonso et al., 2008). Tuttavia, non tutte le malattie colpiscono le donne più degli uomini come il morbo di Alzheimer e la SM. Il morbo di Parkinson si presenta con un fenotipo più benigno nelle donne e anche l'incidenza della malattia è inferiore nelle donne (Heller et al., 2014). Oltre alle condizioni mediche qui menzionate, ci sono molte altre malattie che mostrano differenze

INDICE

di genere. Queste differenze sono importanti perché è possibile diversificare terapie e trattamenti diversi, rendendoli mirati per uomini e donne.

Le malattie cardiovascolari sono una delle aree dove le differenze di genere sono state studiate ampiamente. In questa revisione, saranno discusse le differenze generali di genere nelle malattie cardiovascolari. Poi, più specificamente, saranno esaminate le differenze di genere nello stress ossidativo. Lo stress ossidativo è considerato un meccanismo importante per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari, specialmente l'aterosclerosi (Haidara et al., 2006; Singh et al., 2006). Poiché le differenze di genere prevalgono nelle malattie cardiovascolari, è importante studiare il legame tra le differenze di genere nello stress ossidativo, che sarà l'obiettivo di questa revisione, e sarà anche discusso brevemente se lo stress ossidativo associato si associ ad altri stati patologici.

2. DIEFERENZE DI GENERE NELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI.

Le differenze di genere sono state osservate e studiate in una vasta gamma di malattie cardiovascolari, tra cui infarti del miocardio (MI [Myocardial Infarction]), insufficienza cardiaca, ipertensione, shock, ipertrofia cardiaca, così come altre malattie che coinvolgono il sistema cardiovascolare, come riassunto nella tabella 1. Alcune di queste differenze sono state così pronunciate negli studi sugli animali che i ricercatori hanno suggerito che i cuori maschili e femminili, in un certo senso, siano funzionalmente distinti (Czubryt et al., 2006). Queste differenze derivano dal fatto che le donne in pre-menopausa sono relativamente protette dalle malattie cardiovascolari rispetto agli uomini, forse a causa degli effetti cardioprotettivi degli estrogeni (Czubryt et al., 2006). Il ruolo degli estrogeni sarà discusso più estesamente in una sezione successiva della rassegna.

|--|

Malattia o fattore di rischio	Femmine	Maschi		
Infarto miocardico	10 anni più vecchie dei maschi con primo MI, maggiore mortalità nel- le età più giovani	Più giovani delle fem- mine con il primo MI, ma con una mortalità inferiore		
Insufficienza cardiaca	Incidenza più bassa, insufficienza cardiaca diastolica più comune	Incidenza più alta, insufficienza cardiaca sistolica più comune		
Ipertensione	Minore incidenza nelle femmine più giovani	Sviluppo di un'iper- tensione precoce e più grave		
Ipertrofia cardiaca	Diminuzione	Aumento		
Lesione da ischemia- riperfusione	Diminuzione	Aumento		
Diabete	Maggior rischio di CD	Minore aumento del rischio di CD		
Livelli di HDL	Livelli più alti	Livelli inferiori		
Livelli di trigliceridi	Maggior rischio di CD	Minore aumento del rischio di CD		
Colesterolo totale	I livelli aumentano nel periodo di transizione della menopausa	Livelli più bassi delle donne in post-meno- pausa		
Livelli di LDL	I livelli aumentano nel periodo di transizione della menopausa	Livelli più bassi delle donne in post-meno- pausa		

Tabella 1. Differenze di genere nelle malattie cardiovascolari e nei fattori di rischio; sono state riassunte le differenze tra maschi e femmine in diverse malattie cardiovascolari e i fattori di rischio cardiovascolare, tra cui diabete, HDL, LDL, trigliceridi e livelli di colesterolo totale CD: malattie cardiovascolari; HDL: lipoproteine ad alta densità; LDL: lipoproteine a bassa densità.

Sono state osservate differenze di genere nelle MI. In genere le donne sono più vecchie degli uomini quando hanno il loro primo MI (Czubryt et al., 2006). Infatti, le donne che presentano un MI con elevazione ST (STEMI) sono quasi 10 anni più

vecchie degli uomini (Radovanovic et al., 2012). Anche se sono spesso più anziane degli uomini, più giovane è una donna quando ha il suo primo MI, maggiore è il suo rischio di morte rispetto a un maschio di pari età (Czubryt et al., 2006). Uno studio su pazienti più giovani di 30-54 anni ha mostrato che le donne rappresentavano il 25% dei ricoveri per MI acuto, ma queste pazienti avevano una maggiore incidenza di mortalità in ospedale rispetto ai maschi (Gupta et al., 2001). Questi dati indicano che le donne in pre-menopausa hanno meno probabilità di avere un MI rispetto ai maschi della stessa età, ma hanno più probabilità di soffrire di comorbidità o di un MI più grave con conseguente maggiore mortalità. L'alto tasso di mortalità nelle femmine è diminuito significativamente nel corso dei 10 anni, mentre il tasso di mortalità nei maschi non è cambiato significativamente (Gupta et al., 2001). Oltre all'età di insorgenza e alla gravità, le donne hanno più probabilità degli uomini di presentare sintomi atipici di MI. Le donne hanno più probabilità degli uomini di

non presentare dolore toracico (Canto et al., 2012). Le donne hanno anche meno probabilità di avere una CAD anatomica ostruttiva rispetto agli uomini, ma hanno più probabilità di presentare un'ischemia miocardica e quindi una cardiopatia ische-

mica (Shaw et al., 2014).

Si osserva una variazione di genere anche nei pazienti con insufficienza cardiaca. L'incidenza dell'insufficienza cardiaca è più alta negli uomini che nelle donne (Czubryt et al., 2006). La prevalenza dell'insufficienza cardiaca è circa la stessa sia per i maschi che per le femmine (Czubryt et al., 2006). Questo perché anche se più maschi sono diagnosticati con insufficienza cardiaca, il numero di maschi e femmine che vivono con insufficienza cardiaca è simile, dato che le donne con insufficienza cardiaca hanno di solito un tasso di mortalità inferiore a quello degli uomini. C'è anche una differenza nel tipo di insufficienza cardiaca più comune negli uomini e nelle donne: l'insufficienza cardiaca diastolica si verifica più spesso nelle donne, mentre quella sistolica si verifica più spesso negli uomini (Czubryt et al., 2006).

INDICE

L'ipertensione, l'ipertrofia cardiaca e il danno da ischemiariperfusione sono altre tre importanti condizioni cardiovascolari in cui sono presenti differenze di genere. Le giovani donne adulte hanno meno probabilità di sviluppare ipertensione rispetto agli uomini (Kannel, 2002). Inoltre, studi su animali hanno dimostrato che i maschi sviluppano un'ipertensione più precoce e più grave rispetto alle femmine (Dantas et al., 2004; Sue et al., 2007; Girouard et al., 2008). I maschi hanno anche dimostrato di avere una maggiore ipertrofia cardiaca rispetto alle femmine (Murphy et al., 2007; Skavdahl et al., 2005) (Fig. 1A). Le femmine hanno anche maggiori probabilità di avere una funzione ventricolare sinistra relativamente conservata (Shaw et al., 2014). Oltre alla ridotta ipertrofia, gli studi hanno anche dimostrato che le femmine hanno un ridotto danno da ischemia-riperfusione (Murphy et al., 2007; Bae et al., 2005) (Fig. 1B). Il risultato benefico nel danno da ischemia-riperfusione nelle femmine può essere dovuto all'effetto degli estrogeni. Elevati livelli di calcio aumentano il danno da ischemia-riperfusione, e gli estrogeni possono abbassare i livelli di calcio prima dell'ischemia portando a meno lesioni nelle femmine (Murphy et al., 2007).

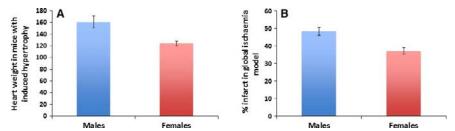


Fig. 1: Differenze maschili e femminili nell'ipertrofia e nel danno da ischemia-riperfusione. (A) In uno studio su animali con topi, le femmine hanno dimostrato di avere livelli inferiori di ipertrofia rispetto ai maschi. Figura adattata da Skavdahl et al. (2005) (B) In un modello di ischemia globale del cuore di ratto, le femmine hanno dimostrato di avere una percentuale minore di infarto rispetto ai maschi. Figura adattata da Bae e Zhang (2005).

Oltre alle malattie cardiovascolari in sé, c'è anche un legame tra diversi fattori di rischio di malattie cardiovascolari e il genere. Tra i molti fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, il diabete, i livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) e i livelli di trigliceridi hanno un impatto maggiore sul rischio di malattie cardiovascolari nelle donne che negli uomini (Roeters et al., 2002). Gli uomini diabetici per esempio hanno un rischio da due a tre volte maggiore di sviluppare la CAD, mentre una donna diabetica ha un rischio da tre a sette volte maggiore (Roeters et al., 2002; Goldschmid et al., 1994) (Fig. 2A). Quindi, le donne diabetiche hanno un rischio ancora maggiore di sviluppare una malattia cardiaca rispetto agli uomini diabetici. I livelli di lipoproteine ad alta densità sono più alti nelle donne dalla giovane età adulta in poi, anche se c'è qualche discrepanza: alcuni studi descrivono una diminuzione dei livelli di HDL dopo la menopausa (Roeters et al., 2002). I livelli più alti di HDL nelle donne porterebbero a un rischio minore di malattie cardiovascolari. Mentre i livelli elevati di trigliceridi sono un fattore di rischio sia per gli uomini che per le donne, i livelli elevati di trigliceridi aumentano il rischio di CAD più nelle donne che negli uomini (Roeters et al., 2002). Ci sono anche differenze nei fattori di rischio prima e dopo la menopausa, suggerendo un possibile ruolo degli estrogeni. I livelli di colesterolo totale e di lipoproteine a bassa densità (LDL) nelle donne in post-menopausa aumentano e superano i valori degli uomini (Roeters et al., 2002; Brown et al., 1993) (Fig. 2B). Gli estrogeni agiscono come un sovra-regolatore del recettore LDL; quindi, l'aumento dei livelli di LDL dopo la menopausa potrebbe essere probabilmente dovuto alla diminuzione dei livelli di estrogeni. Questi cambiamenti nei livelli di colesterolo LDL e totale possono effettivamente iniziare prima della menopausa, nel periodo della peri-menopausa. Uno studio ha dimostrato che gli aumenti dei livelli di colesterolo totale e LDL sono significativi intorno al periodo dell'ultimo periodo mestruale e questi aumenti sono maggiori dei cambiamenti visti prima o dopo l'ultimo periodo mestruale (Matthews et al., 2009). La transizione

della menopausa può quindi essere un momento cruciale in cui i livelli di lipidi aumentano nelle femmine prima dell'inizio ef-

fettivo della menopausa.

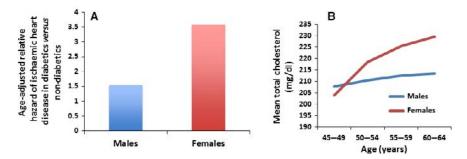


Fig. 2: Fattori di rischio cardiovascolare e sesso. (A) Le femmine diabetiche hanno un rischio maggiore di sviluppare una malattia coronarica rispetto ai maschi diabetici. Sia i maschi che le femmine diabetici hanno un rischio maggiore di malattia cardiovascolare rispetto ai non diabetici. Questa figura è stata modificata da Goldschmid et al. 19. (B) Le donne in pre-menopausa hanno livelli più bassi di colesterolo totale rispetto agli uomini. I livelli nelle donne in post-menopausa però aumentano e superano quelli degli uomini di pari età. Figura modificata da Brown et al. (1993).

3. ESTROGENI E MAI ATTIE CARDIOVASCOI ARI

Come discusso in precedenza, il danno da ischemia-riperfusione e i livelli di LDL possono essere attenuati dalla presenza di estrogeni nelle donne in pre-menopausa. Rimane quindi la domanda se la presenza di estrogeni spieghi le differenze di genere in varie malattie cardiovascolari o se siano coinvolti altri meccanismi. Questa sezione discuterà brevemente diversi studi che esaminano le possibili proprietà cardioprotettive degli estrogeni.

Gli ormoni sessuali, compresi gli estrogeni, sono presenti globalmente con i loro recettori nel cuore (Czubryt et al., 2006), suggerendo che gli ormoni sessuali possano esercitare i loro effetti sul sistema cardiovascolare influenzando il cuore stesso. In modelli animali, è stato dimostrato che gli estrogeni migliorano la funzione cardiaca e diminuiscono la gravità delle lesioni (Czubryt et al., 2006). Gli estrogeni possono anche agire come antiossidanti, il che potrebbe contribuire alle loro proprietà cardioprotettive. Questi dati, insieme al fatto di una mortalità significativamente più bassa nelle donne in pre-menopausa, hanno

INDICE PARTE II. Che genere di patologia? Come le differenze di genere si ripercuotono su sintomatologia...

portato alla convinzione che gli estrogeni potrebbero agire come un agente cardio-protettivo (Bell et al., 2013). Diversi studi, tra cui gli studi HERS e lo studio Women's Health Initiative (Grady et al., 2002; Rossouw et al., 2002), sono stati progettati per verificare questa ipotesi, determinando se le terapie ormonali sostitutive (HRT [Hormone Replacement Therapies]) potessero diminuire l'incidenza o la gravità delle malattie cardiovascolari nelle donne in post-menopausa. Gli studi HERS I/HERS II non hanno dimostrato alcun beneficio cardiovascolare della TOS durante i 6,8 anni di follow-up (Grady et al., 2002). Inoltre, potrebbe esserci stato un aumento del rischio CAD durante il primo anno di TOS, e c'è stato un aumento del rischio di aritmie ventricolari non fatali tra le donne in TOS (Grady et al., 2002). Lo studio Women's Health Initiative ha mostrato un aumento del rischio cardiovascolare per le donne in post-menopausa che assumono la combinazione ormonale estrogeno-progestinica (Rossouw et al., 2002). Una revisione sistematica completa ha rivelato che la TOS non aveva alcun beneficio cardiovascolare e che la terapia estrogenica da sola aumentava significativamente il rischio di ictus rispetto al placebo (Yang et al., 2013). I risultati di questi studi sulla TOS hanno suggerito che gli estrogeni non sono cardioprotettivi nelle donne in post-menopausa e potrebbero essere più dannosi che utili dal punto di vista cardiovascolare. Pertanto, il ruolo degli estrogeni e il loro effetto sul sistema cardiovascolare sono ancora poco chiari. Gli estrogeni possono spiegare alcune delle differenze di genere nelle malattie cardiovascolari soprattutto nelle donne in pre-menopausa, ma non è l'unico meccanismo (al meglio) in gioco. Sono necessari ulteriori studi per identificare altri meccanismi.

4. STRESS OSSIDATIVO

Lo stress ossidativo è una condizione che si verifica quando il tasso di formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS [Reactive Oxygen Species) supera il tasso del sistema di difesa antiossidante

(Kunsch et al., 1999). Le specie reattive dell'ossigeno sono generate come sottoprodotti naturali del normale metabolismo dell'ossigeno e hanno ruoli importanti nella segnalazione cellulare e nell'omeostasi in condizioni normali (Devasagaya et al., 2004). Tuttavia, a volte durante gli stati di malattia (come l'infiammazione o l'infezione) e lo stress ambientale (per esempio l'esposizione ai raggi UV o al calore) o le radiazioni ionizzanti, i livelli di ROS possono aumentare drammaticamente e possono provocare danni significativi alle strutture cellulari (Devasagaya et al., 2004). Lo stress ossidativo è considerato un meccanismo importante per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari (Haidara et al., 2006; Singh et al., 2006). L'iperlipidemia e il diabete in particolare sono entrambi associati a un aumento dello stress ossidativo, che può portare allo sviluppo dell'aterosclerosi (Haidara et al., 2006; Singh et al., 2006). Oltre alle malattie cardiovascolari, altre malattie e l'invecchiamento sono accompagnati da danni ossidativi alle proteine (Kayali et al., 2007). Poiché lo stress ossidativo gioca un ruolo così importante in varie malattie, è importante studiare le differenze di genere associate allo stress ossidativo.

Le specie reattive dell'ossigeno si formano normalmente nella maggior parte delle cellule e svolgono un ruolo importante nella funzione cellulare e nella risposta infiammatoria, compresa la segnalazione del destino cellulare, la proliferazione cellulare, la trascrizione e l'espressione genica (Pervaiz et al., 2009; Mittal et al., 2014). Oltre alla sua funzione fisiologica, i ROS giocano anche un ruolo patologico nel danno e nella morte cellulare indotta dallo stress ossidativo (Pervaiz et al., 2009; Mittal et al., 2014). Ci sono diversi tipi di ROS prodotti nel corpo, compresi i radicali liberi superossido e idrossile, e radicali non liberi come il perossido di idrogeno (Miller et al., 2007). Il perossido di idrogeno è un ROS relativamente stabile che si forma come prodotto del radicale libero superossido dall'enzima superossido dismutasi (SOD) (Tiedge et al., 1997). La produzione di perossido di idrogeno è drammaticamente aumentata durante il burst ossidativo in condizioni infiammatorie, compresa la risposta ai lipopolisaccaridi sia in vitro che in vivo (Marinho et al., 2014; Wang et INDICE

OOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEURORIOLOGIA AD LIN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLU

al., 2014; Vitetta et al., 2014). Ci sono molte fonti di ROS, ma le NADPH-ossidasi sono importanti fonti di ROS all'interno della vasculatura (Miller et al., 2007). Le NADPH-ossidasi generano radicali superossido trasferendo elettroni dal NADPH all'ossigeno molecolare attraverso una subunità "Nox" (Miller et al., 2007). Oltre ai ROS, nelle cellule vascolari vengono prodotte anche diverse specie reattive dell'azoto, tra cui l'ossido nitrico e il perossinitrito (Miller et al., 2007).

In condizioni normali, le cellule sono protette dai ROS da meccanismi di difesa antiossidanti che includono enzimi come SOD, catalasi e glutatione perossidasi (GPx) (Kunsch et al., 1999). Come menzionato in precedenza, la SOD catalizza rapidamente la conversione del superossido in perossido di idrogeno. Esistono tre forme di SOD tra cui la SOD contenente CuZn (SOD1), la SOD mitocondriale contenente Mn (SOD2) e la SOD extracellulare contenente CuZn (SOD3) (Miller et al., 2007). Il perossido di idrogeno viene metabolizzato in ossigeno e acqua dalla catalasi o dalla GPx (Miller et al., 2007; Tiedge et al., 1997) (Fig. 3A). Questi enzimi antiossidanti sono cruciali per il normale equilibrio redox nelle cellule. Quando questo equilibrio redox viene interrotto, e sono presenti più ROS di quanto il sistema di difesa antiossidante possa gestire, si verificano stress ossidativo e danni cellulari.

[...]

5. GENERE E STRESS OSSIDATIVO

Come discusso in precedenza, l'associazione tra genere e stress ossidativo è importante perché lo stress ossidativo è coinvolto in molte malattie che si presentano in modo diverso nei maschi e nelle femmine. Questa sezione della revisione si concentrerà sulla relazione tra genere e stress ossidativo (Tabella 2). È stato riportato che lo stress ossidativo era più alto nei ratti maschi che nelle femmine (Barp et al., 2002). Un altro studio ha mostrato che i biomarcatori in vivo dello stress ossidativo erano

INDICE

più alti negli uomini giovani che nelle donne della stessa età (Ide et al., 2002). Allo stesso modo, è stato osservato che la produzione di ROS era più alta nelle cellule vascolari dei maschi che nelle cellule delle femmine (Matarrese et al., 2011). Inoltre, dati clinici e sperimentali hanno suggerito un maggiore potenziale antiossidante nelle femmine rispetto ai maschi (Bhatia et al., 2012). Questi studi indicano che esiste un'apparente associazione tra genere e stress ossidativo, secondo la quale le donne sembrano essere meno suscettibili allo stress ossidativo.

Femmine	Maschi	Fonte della letteratura		
Abbassare il livello di stress ossidativo	Livello di stress ossidativo più alto	Barp et al., 2002		
Abbassare i biomarcatori dello stress ossidativo	Biomarcatori di stress ossidativo più elevati	Ide et al., 2002		
Minore produzione di ROS	Maggiore produzione di ROS	Matarrese et al., 2011		
Maggiore potenziale antiossidante	Potenziale antiossi- dante inferiore	Bhatia et al., 2012		

Tabella 2. Differenze di genere nello stress ossidativo. Le femmine hanno generalmente livelli più bassi di stress ossidativo e di produzione di ROS rispetto ai maschi. ROS: specie reattive dell'ossigeno.

Perché si verifichi lo stress ossidativo, deve esserci uno squilibrio tra la produzione di ROS e il sistema di difesa antiossidante. Sembra esserci una differenza nell'espressione e/o nelle attività degli enzimi antiossidanti tra maschi e femmine (Tabella 3). Questi enzimi sono presenti in più tessuti del corpo. Per quanto riguarda la SOD, non c'è un consenso uniforme sulle differenze di genere, ma è stato suggerito che ci può essere una differenza in alcuni tessuti. È stato riportato che i livelli di attività SOD nel cervello e nei polmoni erano più alti nei topi femmina, ma non c'era alcuna differenza significativa nei livelli di attività SOD tra topi maschi e femmine nel rene o nel cuore (Chen et al., 2011).

In un altro studio, i ratti femmina hanno mostrato più alti livelli di attività SOD nel cuore rispetto ai maschi (Barp et al., 2002). È interessante notare che i livelli di attività SOD in entrambi i ratti maschi e femmine erano significativamente diminuiti dopo la castrazione rispetto ai rispettivi controlli (Barp et al., 2002), suggerendo che ci potrebbe essere un'associazione tra ormoni sessuali e livelli di attività SOD. Tuttavia, alcuni studi non hanno mostrato alcuna differenza nei livelli di attività della SOD tra maschi e femmine; quindi, una certa discrepanza per quanto riguarda l'associazione dell'attività della SOD e il genere rimane ancora (Ide et al., 2002 Brandes et al., 1997). I livelli di attività della catalasi sono stati gli stessi nel cervello, cuore, polmone e cuore, per quanto riguarda il cervello, mentre erano più alti nel rene femminile (Chen et al., 2011). Tuttavia, alcuni studi non hanno mostrato alcuna differenza nei livelli di attività della catalasi tra maschi e femmine (Barp et al., 2002; Ide et al., 2002; Gòmez-Pérez et al., 2011). Questi dati suggeriscono che l'attività della catalasi e quindi la degradazione del perossido di idrogeno potrebbe non essere influenzata dal genere e dagli ormoni sessuali. Diversi studi hanno dimostrato che le attività GPx erano più basse nelle femmine rispetto ai maschi (Barp et al., 2002; Ide et al., 2002; Chen et al., 2011). Dopo la castrazione, non ci sono stati cambiamenti significativi nei livelli di attività GPx, suggerendo che la GPx potrebbe non essere influenzata dagli ormoni sessuali (Barp et al., 2002). Il glutatione perossidasi è stato l'unico enzima antiossidante che ha mostrato costantemente una polarizzazione di genere in diversi studi. Il fatto che i livelli di GPx fossero più bassi nelle femmine sembrava controintuitivo, poiché si credeva che le femmine fossero meno suscettibili allo stress ossidativo rispetto ai maschi. Queste osservazioni hanno suggerito che altri meccanismi dovevano essere presenti nelle femmine per superare i livelli più bassi di GPx.

Enzima	Femmine	Maschi	Fonte della letteratura	
SOD	Nessun consenso uniforme, ma ha suggerito che i livelli di attività più alti nel cervello, nei polmoni e nel cuore	Nessun consenso uniforme, ma ha suggerito che i livelli di attività più bassi nel cervello, nei polmoni e nel cuore	Barp et al., 2002; Ide et al., 2002; Chen et al., 2011; Brandes et al., 1997	
Catalasi	Nessuna differenza	Nessuna differenza	Barp et al., 2002; Ide et al., 2002; Chen et al., 2011; Gòmez-Péerez et al., 2011	
GPx	Livelli inferiori non in- fluenzati dalla castrazione	Livelli più alti non in- fluenzati dalla castrazio- ne	Barp et al., 2002; Ide et al., 2002; Chen et al., 2011	
Nox1	Espressione inferiore	Espressione superiore	Miller et al., 2007; Wong et al., 2015	
Nox2	Nessun consenso uniforme ma tre studi che non mostrano alcuna differenza e uno che mostra una minore espressione	Nessun consenso unifor- me ma tre studi che non mostrano alcuna differen- za e uno che mostra una maggiore espressione	Miller et al., 2007; Zhang et al., 2012; Wong et al., 2015; De Silva et al., 2009	
Nox4	Nessun consenso uni- forme con due studi che mostrano un'espressione più bassa e uno che mostra un'espressione più alta	Nessun consenso uni- forme con due studi che mostrano un'espressione più alta e uno che mostra un'espressione più bassa	Miller et al., 2007; Zhang et al., 2012; Wong et al., 2015	

Tabella 3. Differenze di genere nell'espressione degli enzimi. Degli enzimi antiossidanti, la catalasi non ha mostrato differenze di genere mentre i livelli di glutatione perossidasi (GPx) erano più bassi nelle femmine che nei maschi. L'espressione di SOD varia tra gli studi con alcuni che non mostrano alcuna differenza e alcuni che mostrano livelli più elevati nelle femmine che nei maschi nel cervello, polmone e cuore. Due subunità di NADPH-ossidasi erano più alte nei maschi che nelle femmine.

Inoltre, le subunità della NADPH-ossidasi hanno mostrato discrepanze di genere. L'espressione di Nox1 e Nox4 era più alta nei maschi che nelle femmine, suggerendo che le differenze di genere nella formazione di superossido potrebbero essere dovute all'attività di gueste due subunità (Miller et al., 2007). Questo era coerente con una recente scoperta che i livelli di Nox4 erano significativamente più bassi nelle arterie mesenteriche dei ratti femmina rispetto ai maschi (Zhang et al., 2012). I due studi di cui sopra erano anche coerenti nel mostrare che i livelli di Nox2 non differivano tra maschi e femmine (Miller et al., 2007; Zhang et al., 2012). Un altro studio con i maiali ha mostrato livelli più elevati di Nox1 e Nox2 nelle arterie coronarie isolate suine (PCA) nei maschi anche se Nox4 era più alto nelle femmine (Wong et al., 2015). Una maggiore espressione di subunità Nox negli uomini potrebbe in parte spiegare perché i maschi mostrano livelli più elevati di stress ossidativo rispetto alle femmine (Fig. 3B). Wong et al. (2015) hanno anche dimostrato che le subunità Nox hanno svolto un ruolo nell'iperpolarizzazione derivata dall'endotelio in PCAs dei maschi ma non delle femmine, il che potrebbe ulteriormente dimostrare che un maggiore livello di attività Nox è indicativo di un maggiore stress ossidativo nei maschi.

A livello molecolare, ci sono stati alcuni studi sulle differenze tra maschi e femmine per quanto riguarda lo stress ossidativo e le espressioni di geni e proteine. Come menzionato sopra, l'espressione di Nox1 e Nox4 è stata trovata più alta nei maschi nell'arteria basilare (Miller et al., 2007). Questo stesso studio ha scoperto che l'espressione proteica di Nox2, SOD1, SOD2 e SOD3 non differiva tra i generi (Miller et al., 2007). Questi dati erano coerenti con un altro studio, che ha dimostrato che l'espressione proteica di Nox2, ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) e SOD1-3 era simile nei maschi e nelle femmine (De Silva et al, 2009). Ci sono pochi studi sulle differenze di genere nell'espressione genica e sono necessarie ulteriori ricerche. Uno studio ha mostrato che l'espressione dell'mRNA di SOD2 era simile nei ratti maschi e femmine (Rodford et al., 2008). Un altro studio ha mostrato che le femmine in pre-menopausa con

isterectomia totale e salpingo-ovariectomia bilaterale avevano una riduzione dell'espressione dell'mRNA di SOD e GPx dopo l'intervento chirurgico, che si è ripresa dopo la ERT (Bellanti et al., 2013). L'espressione dell'mRNA della catalasi non è stata modificata dalla chirurgia (Bellanti et al., 2013). Questo suggerisce che l'espressione genica di SOD e GPx è estrogeno-dipendente, mentre l'espressione genica della catalasi non lo è. Sono necessarie ulteriori ricerche per esplorare meglio il ruolo che il genere gioca nell'espressione genica degli antiossidanti e di altri geni associati allo stress ossidativo.

Mentre ci possono essere alcune differenze nei livelli di attività degli enzimi antiossidanti tra maschi e femmine, come discusso in precedenza, la più grande differenza nelle proprietà antiossidanti è probabilmente dovuta agli estrogeni. Gli estrogeni agiscono come antiossidanti eliminando i radicali liberi grazie alla presenza di un gruppo idrossile fenolico (Barp et al., 2002). L'azione antiossidante degli estrogeni potrebbe spiegare le differenze di genere con la GPx. Poiché gli estrogeni agiscono come un potenziale antiossidante nelle femmine, è necessario meno GPx nelle femmine rispetto ai maschi, che non beneficerebbero delle proprietà antiossidanti degli estrogeni. Infatti, è stato scoperto che dopo la castrazione, lo stress ossidativo era più alto nei ratti femmina rispetto ai controlli femmina, ma non c'era alcuna differenza significativa nei maschi dopo la castrazione (Barp et al., 2002). L'estradiolo ha dimostrato di sovra-regolare l'espressione del gene Mn-SOD attraverso l'attivazione di una via di segnalazione MAP-chinasi, che è un altro esempio degli effetti antiossidanti degli estrogeni (Vina et al., 2011). Ci sono stati alcuni studi che non hanno mostrato alcuna correlazione tra i livelli di estrogeni e lo stress ossidativo (Ide et al., 2002). Questo non significa che gli estrogeni non abbiano proprietà antiossidanti, ma ci sono probabilmente altri meccanismi che contribuiscono al minore stress ossidativo nelle donne in pre-menopausa. Oltre ad essere un potenziale antiossidante, si è scoperto che gli estrogeni aumentano anche la produzione di ROS mitocondriale, che è coinvolta nelle vie di segnalazione cellulare (Parkash et al., 2006). Chiaramente, gli estrogeni hanno un ruolo complesso, ed è possibile che il loro effetto sullo stress ossidativo sia multiforme.

6. GENERE, STRESS OSSIDATIVO E MALATTIE

Ci sono molte malattie associate allo stress ossidativo. Una chiara differenza tra sesso e stress ossidativo potrebbe essere osservata in varie malattie, tra cui la trombocitopenia autoimmune (AITP [AutoImmune ThrombocytoPenia]), la malattia pancreatica, l'invecchiamento, le malattie della tiroide e alcune malattie cardiovascolari come la CAD. La trombocitopenia autoimmune è un disturbo emorragico, e le donne con AITP hanno livelli significativamente più alti di stress ossidativo rispetto sia ai controlli femminili che ai maschi con AITP (Kamhieh-Milz et al., 2014). Questo suggerisce che c'è una differenza specifica di genere nella fisiopatologia dell'AITP. Per quanto riguarda la malattia pancreatica, i ratti femmina mostrano una maggiore protezione contro lo stress ossidativo e quindi hanno un rischio minore di sviluppare insulino-resistenza rispetto ai ratti maschi (Gòmez-Pérez et al., 2011). Oltre a questi stati patologici, è stato dimostrato che lo stress ossidativo e il genere sono associati all'invecchiamento. I marcatori di danno ossidativo proteico sono significativamente più alti nei ratti maschi che nei ratti femmina della stessa età (Kayali et al., 2007). Il tasso di produzione di ROS da parte dei mitocondri nelle femmine è anche significativamente inferiore a quello dei maschi, coinvolto nell'invecchiamento (Borràs et al., 2003; Vita et al., 2005). Le malattie della tiroide sono più diffuse nelle femmine, e uno studio ha scoperto che le tiroidi femminili adulte producevano quantità significativamente più elevate di perossido di idrogeno rispetto ai maschi (Fortunato et al., 2013). Questo stesso studio ha scoperto che i livelli di Nox4 erano 1,5 volte più alti nelle tiroidi femminili adulte rispetto a quelle maschili (Fortunato et al., 2013). Queste osservazioni mostrano che le differenze di genere associate allo stress ossidativo in vari processi patologici potrebbero avere importanti implica-

zioni. Sono necessari ulteriori studi per determinare se il genere giochi un ruolo importante in altri stati patologici associati allo stress ossidativo.

L'associazione più evidente tra lo stress ossidativo e il genere può essere vista nel sistema cardiovascolare, sul quale lo stress ossidativo ha un effetto molto importante. Studi recenti suggeriscono che i livelli di ROS vascolari possono essere più bassi nelle femmine che nei maschi in condizioni fisiologiche (Miller et al., 207). Uno di questi studi ha scoperto che in condizioni normali, le aorte dei ratti maschi generano più radicali superossidi rispetto alle arie femmine (Brandes et al., 1997). Al contrario, uno studio che ha confrontato la CAD nelle donne in post-menopausa con i maschi ha dimostrato che anche nei gruppi di controllo che non avevano la CAD, le donne in postmenopausa sono risultate con livelli di stress ossidativo più alti degli uomini (Vassalle et al., 2012). Questo suggerisce la possibilità che gli estrogeni abbassino lo stress ossidativo nelle donne in pre-menopausa. Uno studio ha esaminato gli effetti dell'attività della NADPH-ossidasi sulla circolazione cerebrale e ha scoperto che la produzione di superossido era significativamente inferiore nelle arterie cerebrali basali e medie dei ratti femmina (Miller et al., 2007). Questo stesso studio, tuttavia, non ha mostrato alcuna differenza di genere nella risposta vascolare al perossido di idrogeno, suggerendo così che la differenza tra la produzione di ROS maschile e femminile potrebbe essere dovuta all'attività della NADPH-ossidasi (Miller et al., 2007). Come accennato in precedenza, l'enzima SOD converte rapidamente il superossido in perossido di idrogeno. C'è una certa discrepanza sul fatto che i livelli di attività della SOD differiscano tra maschi e femmine, con diversi studi che non mostrano alcuna differenza. È quindi meno probabile che la differenza nei livelli di superossido sia dovuta all'attività della SOD. È più probabile che i maschi possano avere livelli più alti di produzione di superossido a causa dell'attività della NADPH-ossidasi.

Infatti, è stato dimostrato che i ratti maschi hanno livelli più elevati di subunità Nox come menzionato in precedenza nella recensione; quindi, le differenze di genere nell'attività della NADPH-ossidasi potrebbero essere dovute a queste subunità. Inoltre, l'ovariectomia dei ratti femmina ha provocato un aumento dell'attività della NADPH-ossidasi; il trattamento con 17ll-estradiolo ha ripristinato l'attività della NADPH-ossidasi a livelli normali (Miller et al., 2007). Questi dati suggeriscono inoltre che gli estrogeni possono contribuire alla diminuzione dello stress ossidativo, possibilmente attraverso la regolazione dell'attività della NADPH-ossidasi, in particolare le subunità Nox1, Nox2 e Nox4. Gli estrogeni possono quindi contribuire alle differenze nei livelli di superossido tra maschi e femmine.

È stato anche suggerito che i maschi hanno livelli più alti di attività della NADPH-ossidasi a causa di un meccanismo mediato dall'angiotensina II (Dantas et al., 2004; Bhatia et al., 2012). Uno studio su ratti ipertesi spontanei mostra che le femmine sono meno suscettibili agli aumenti dello stress ossidativo mediati dall'angiotensina II (Bhatia et al., 2012). Un altro studio con topi selvatici ha avuto risultati simili, mostrando che la produzione stimolata dall'angiotensina II di superossido e perossido di idrogeno nelle arterie cerebrali delle femmine era inferiore di circa il 75-85% rispetto ai maschi (De Silva et al, 2009). Questo stesso studio ha anche dimostrato che la produzione di superossido è diminuita nei topi maschi knockout Nox2, ma non nelle femmine, suggerendo che Nox2 gioca un ruolo nel mediare la generazione di ROS in risposta all'angiotensina II nei maschi ma non nelle femmine (De Silva et al. 2009). Un altro studio ha trovato che i maschi hanno livelli più elevati di p47, che è una subunità citoplasmatica di NADPH-ossidasi 56. Questa subunità è collegata al sistema dell'angiotensina II in quanto l'angiotensina II si lega al recettore dell'angiotensina di tipo I, che poi induce la fosforilazione di p47. La p47 fosforilata si trasferisce poi alla membrana plasmatica, il che è un passo essenziale per l'assemblaggio del complesso NADPH-ossidasi e l'inizio della produzione di ROS. Questo studio ha scoperto che i livelli di p47 non cambiano con i livelli di estrogeni, rappresentando così un meccanismo indipendente dagli estrogeni. Questi

dati suggeriscono che la regolazione dell'attività della NADPHossidasi può essere più complessa e probabilmente il risultato di una combinazione di meccanismi estrogeno-dipendenti ed estrogeno-indipendenti (Fig. 3B).

Oltre alle condizioni fisiologiche, sono stati condotti studi per valutare la relazione tra stress ossidativo e genere in condizioni patologiche come ipertensione, diabete, CAD e shock. I ratti maschi spontaneamente ipertesi risultano avere livelli più alti di generazione di superossido rispetto ai ratti femmina (Dantas et al., 2004). Come discusso sopra, è probabile che le differenze di genere associate all'attività della NADPH-ossidasi siano responsabili dei livelli più alti di superossido nei maschi. I ratti ipertesi spontanei maschi hanno anche livelli più bassi di ossido nitrico (NO) a causa della sua degradazione da parte del superossido, contribuendo così allo stress ossidativo (Dantas et al., 2004). Il percorso dell'ossido nitrico può anche essere influenzato dai ROS, che ossidano il cofattore eNOS tetraidrobiopterina (BH4) che poi disaccoppia l'eNOS con conseguente aumento della produzione di superossido (Landmesser et al., 2003). Questo meccanismo sembra essere legato al sesso anche se sono necessarie ulteriori ricerche per determinare il ruolo esatto del sesso (Franco et al., 2002). Uno studio ha mostrato che l'espressione dell'mRNA dell'eNOS era aumentata nei maiali ovariectomizzati rispetto alle femmine e ai maschi gonadicamente intatti, anche se non c'era differenza nell'espressione proteica dell'eNOS (Wang et al., 1997). Un altro studio con ratti diabetici ha dimostrato che l'espressione dell'mRNA dell'eNOS era più alta nell'aorta dei controlli femminili normali rispetto ai controlli maschili, anche se il livello di mRNA era lo stesso nei maschi e nelle femmine con diabete Han et al., 2014). Questo stesso studio ha scoperto che le subunità Nox giocano anche un ruolo nel diabete. Han et al. (2014) hanno scoperto che le femmine di ratti diabetici avevano livelli significativamente più alti di Nox1 e Nox4 rispetto ai controlli e agli altri gruppi. Questo può spiegare perché l'aorta femminile è predisposta a lesioni all'inizio del diabete. Questi risultati sono coerenti con i risultati di maggiore espressione del-

l'mRNA di Nox2 e Nox4 nelle arterie mesenteriche dei ratti diabetici femmina (Zhang et al., 2012), e potrebbe spiegare perché le femmine diabetiche sono a più alto rischio di sviluppare malattie cardiovascolari.

Uno studio sulla CAD nei maschi e nelle femmine in postmenopausa ha dimostrato che le donne con CAD avevano livelli di stress ossidativo che erano quasi tre volte quelli degli uomini con CAD (Vassalle et al., 2012). Un altro studio incentrato sulla malattia delle arterie periferiche (PAD) ha dimostrato che le donne afroamericane avevano livelli più alti di ROS rispetto agli uomini afroamericani, ma non c'era una differenza di genere significativa nei bianchi (Gardner et al., 2015). Questo stesso studio ha scoperto che le donne con PAD avevano più biomarcatori pro-infiammatori rispetto agli uomini con PAD (Gardner et al., 2015). È possibile che una minore quantità di estrogeni nelle donne in post-menopausa possa spiegare questa differenza di genere nella PAD e nella CAD, anche se i risultati degli studi HERS e Women's Health Initiative suggeriscono che il meccanismo potrebbe essere più complesso. Sono necessari ulteriori studi per determinare perché le donne in post-menopausa con CAD mostrano più stress ossidativo delle loro controparti maschili.

Per quanto riguarda lo shock, è stato condotto uno studio con lipopolisaccaridi (LPS) per indurre infiammazione e stress ossidativo per simulare lo shock (Goncalves et al., 2014). È stato riscontrato che i ratti femmina trattati con LPS avevano un volume di ictus e una gittata cardiaca maggiore rispetto ai ratti maschi, invece i ratti maschi con trattamento LPS sono risultati avere una disfunzione sistolica dopo 24 ore, mentre i ratti femmina no (Goncalves et al., 2014). Questi dati rivelano una significativa differenza di genere associata all'iniezione di LPS e che i ratti femmina sembrano recuperare la funzione cardiaca più velocemente dei ratti maschi. Nel complesso, i risultati di tutti questi studi hanno dimostrato che esiste una chiara associazione tra genere. stress ossidativo e varie malattie cardiovascolari. La questione rimane ancora se queste differenze di genere nello stress ossidativo spieghino le differenze di genere nelle malattie generali.



7. CONCLUSIONE

Le differenze di genere sono presenti in molte malattie, specialmente in quelle cardiovascolari. È stato postulato che gli estrogeni potrebbero avere proprietà cardioprotettive, spiegando così perché le donne in pre-menopausa hanno meno probabilità degli uomini di soffrire di malattie cardiache come la CAD. Tuttavia, la terapia ormonale sostitutiva non ha avuto benefici cardiovascolari e potrebbe in realtà causare un aumento del rischio di malattie cardiovascolari. Il ruolo degli estrogeni potrebbe non essere così chiaro, e sono necessarie ulteriori ricerche per capire il motivo di queste differenze di genere.

Lo stress ossidativo è associato a una varietà di malattie tra cui il diabete mellito, l'ipertensione e l'aterosclerosi. Lo stress ossidativo è quindi un meccanismo importante nelle malattie cardiovascolari, e qualsiasi differenza di genere associata allo stress ossidativo potrebbe avere implicazioni nei meccanismi di queste malattie cardiovascolari. Le femmine prima della menopausa sembrano avere livelli più bassi di stress ossidativo rispetto agli uomini. Una ragione per questa apparente differenza di genere potrebbe essere dovuta alle proprietà antiossidanti degli estrogeni. Tuttavia, i livelli di attività degli enzimi antiossidanti, il livello di NADPH-ossidasi (soprattutto p47, i livelli di Nox) e l'angiotensina II possono anche giocare un ruolo importante. È molto probabile che più meccanismi siano responsabili delle differenze di genere, e gli estrogeni potrebbero non essere l'unica ragione delle differenze tra maschi e femmine. Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare l'entità del ruolo degli estrogeni e altri meccanismi che possono essere coinvolti.

PARTE III

UNO SGUARDO IN AVANTI: VALORIZZARE LA MEDICINA DI GENERE, DALLA DIAGNOSI AL TRATTAMENTO

12 - CONSIDERARE IL SESSO COME UNA VARIABILE BIOLOGICA SARÀ PREZIOSO PER LA RICERCA SULLE NEUROSCIENZE

Tratto e tradotto da

 $(c)(\mathbf{r})$ Shansky, R. M., & Woolley, C. S. (2016). Considering Sex as a Biological Variable Will Be Valuable for Neuroscience Research. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 36(47), 11817-11822.

https://doi.org/10.1523/INEUROSCI.1390-16.2016

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

A partire dal 25 gennaio 2016, chi richiede sovvenzioni al National Institutes of Health (NIH) per studiare gli animali vertebrati deve spiegare come il proprio progetto di studio terrà conto del sesso come variabile biologica (SABV [Sex as a Biological Variable)). Nella maggior parte dei casi, questo significa che gli studi proposti dovrebbero includere sia maschi che femmine; gli studi monosessuali devono presentare una solida giustificazione scientifica. Come spiegato nella comunicazione di guesta nuova regola (NOT-OD-15-102), la ratio della SABV è che "spesso la ricerca animale di base e preclinica si è concentrata su animali e cellule maschili", che "può oscurare la comprensione delle influenze del sesso sui processi e sugli esiti della salute".

È vero che la maggior parte della ricerca di base e preclinica si è concentrata sui maschi? Beery e Zucker (2011) hanno analizzato gli articoli di ricerca che utilizzano mammiferi non umani

pubblicati nel corso del 2009 in 10 campi della biologia e hanno scoperto che la ricerca sui maschi era predominante in 8 di essi. Le maggiori distorsioni erano nelle neuroscienze e nella farmacologia, dove il rapporto era di circa 5 studi che utilizzavano solo maschi e 1 studio che utilizzava solo femmine. La fisiologia era intermedia a 3,7:1, e la distorsione era nella direzione opposta in immunologia (1:2,2) e nelle scienze riproduttive (1:1,6). Anche se alcuni studi hanno riportato una distorsione di sesso più debole (ad esempio, Flórez-Vargas et al., 2016), un'analisi fatta da uno di noi (C.S.W.) supporta i risultati di Beery e Zucker per le neuroscienze. Su 1244 articoli di ricerca relativi alle neuroscienze che utilizzano roditori pubblicati in 5 riviste (Nature, Science, Nature Neuroscience, Neuron, e il Journal of Neuroscience) da giugno 2011 a maggio 2012, abbiamo scoperto che circa il 32% ha studiato esclusivamente i maschi, circa il 7% ha studiato esclusivamente le femmine, e solo il 4% circa ha studiato entrambi i sessi e ha dichiarato se ci fossero differenze tra loro; il resto degli studi ha utilizzato entrambi i sessi senza menzionare le differenze o la loro mancanza (~29%) o non ha indicato il sesso degli animali studiati (~28%). Beery e Zucker hanno anche quantificato la mancata segnalazione del sesso degli animali utilizzati per generare i risultati pubblicati, che hanno trovato nel 20% circa degli articoli di neuroscienze. Allo stesso modo, lo studio di Beery e Zucker, le nostre analisi e risultati simili di altri (ad esempio, Mogil e Chanda, 2005; Yoon et al., 2014), indicano che la distorsione del sesso nella ricerca sugli animali, che più spesso è a favore dei maschi, è reale.

La prossima domanda è se la distorsione sessuale nella ricerca sugli animali è un ostacolo alla missione del NIH, che è quella di "cercare la conoscenza fondamentale sulla natura e il comportamento dei sistemi viventi" e applicare tale conoscenza per "migliorare la salute, allungare la vita e ridurre la malattia e la disabilità". Cioè, il fatto che la maggior parte della ricerca di base sia condotta nei maschi limita la capacità della scienza di base di informare gli studi clinici e le politiche di salute pubblica? E se è così, richiedere entrambi i sessi nella ricerca finanziata dal

NIH migliorerà vistosamente questa limitazione? La risposta a queste domande varia. L'annuncio che una regolazione SABV era all'orizzonte (Clayton e Collins, 2014) è stato accompagnato da commenti sia ottimistici (McCullough et al., 2014) che pessimistici (Fields, 2014) sui suoi potenziali benefici. I detrattori hanno espresso preoccupazioni sulla fattibilità dello sviluppo e dell'applicazione di questa direttiva (delineata e affrontata da Mogil, 2016; Maney, 2016), così come lo scetticismo sul fatto che una regola così ampia si traduca in migliori risultati di salute pubblica (Richardson et al., 2015). Tuttavia, altri hanno espresso sostegno per l'iniziativa, suggerendo che affrontare lo squilibrio di sesso non solo è auspicabile per la salute pubblica (Cahill e Aswad, 2015), ma è anche un passo importante verso la comprensione del cervello al suo livello più fondamentale (Klein et al., 2015; Mazure, 2016). Anche noi siamo ottimisti sul fatto che la SABV andrà a beneficio delle neuroscienze, per la regola in sé ma anche per i suoi effetti secondari. I nostri obiettivi in questa Doppia Prospettiva sono di spiegare perché e di suggerire alcuni modi per i neuroscienziati di pensare al sesso come variabile nella loro ricerca.

2. LA SABV RAFFORZERÀ LA RICERCA DI BASE DELLE NEU-ROSCIENZE?

Nonostante la relativa scarsità degli studi di neuroscienze di base che includono soggetti sia maschi che femmine, l'esistenza di differenze di sesso nella biochimica, fisiologia, struttura e funzione del cervello è ampiamente accettata (Becker et al., 2005; McCarthy et al., 2012; Bangasser et al., 2016; Panzica e Melcangi, 2016; ma vedi Joel et al., 2015). Infatti, nella decisione di non includere entrambi i sessi nel progetto dello studio è implicita spesso la preoccupazione che i risultati nei maschi e nelle femmine possano essere diversi, complicando l'interpretazione e oscurando ciò che è "realmente" vero per il cervello. In altre parole: cerchiamo di capire i fondamenti prima (di solito nei maschi)

e preoccupiamoci delle differenze di sesso dopo. Questo è, naturalmente, un ragionamento errato, perché un risultato in un sesso non può essere più o meno vero di quanto lo sia nell'altro, né un sesso è più importante da studiare dell'altro. Il vantaggio della SABV è che includendo entrambi i sessi nella ricerca, abbiamo le risposte per entrambi i sessi alle domande della ricerca. Se i risultati in un sesso non si applicano all'altro, allora sembra chiaro che il sesso dovrebbe essere considerato quando si riportano i risultati. Al contrario, quando non c'è differenza di sesso, è altrettanto importante indicare che i risultati possono essere considerati veri per entrambi i sessi.

Come suggeriscono diverse recensioni recenti, si possono considerare entrambi i sessi facilmente con un approccio "50/50", in cui maschi e femmine sono equamente rappresentati in ogni gruppo sperimentale (McCarthy, 2015; Mogil, 2016). Anche se questo approccio potrebbe non essere sufficientemente mirato per rilevare piccoli effetti sul sesso, i grandi effetti dovrebbero essere evidenti. I ricercatori possono quindi scegliere se studiare la base biologica delle differenze di sesso negli esperimenti di follow-up. È importante notare che i risultati di tali studi saranno set di dati generati, e quindi rilevanti, su entrambi i sessi.

Una domanda comune sulla SABV è: quanto sono importanti gli ormoni gonadici? Poiché la maggior parte dei pazienti umani che soffrono di una malattia o di un disturbo hanno gonadi intatte, le condizioni della malattia umana saranno tipicamente modellate meglio usando animali con gonadi intatte. Alcuni ricercatori hanno espresso la preoccupazione che l'inclusione di entrambi i sessi richieda un aumento delle dimensioni del campione per tenere conto della variabilità tra le femmine dovuta alle fluttuazioni ormonali durante il ciclo riproduttivo. Tuttavia, una recente meta-analisi della variabilità tra topi maschi e femmine attraverso quasi 10.000 misure pubblicate di tratti comportamentali, morfologici, fisiologici o molecolari ha mostrato che la variabilità non era maggiore nelle femmine rispetto ai maschi per nessun punto d'arrivo; anzi, la variabilità era maggiore nei maschi per diverse misure (Prendergast et al., 2014). Delle meta-

analisi simili di altre specie sono giunte alla stessa conclusione (Mogil e Chandra, 2005; Itoh e Arnold, 2015; Becker et al., 2016). Questo non significa che il ciclo estrale non abbia alcun effetto sulla funzione neurale o sul comportamento; al contrario, ci sono prove di effetti estrali su molti processi, dal LTP ippocampale (Warren et al., 1995; Good et al., 1999) alla sensibilità allo stress (Shansky et al., 2004). Tuttavia, ciò significa che non c'è un grande motivo di aspettarsi che l'uso di femmine con gonadi intatte aggiunga variabilità ai risultati. Alcune fonti di variabilità possono essere le stesse nei maschi e nelle femmine, e alcune possono essere distinte. Come sopra, spetta ai singoli ricercatori determinare quali fonti di variazione sono di interesse per il loro programma di ricerca.

Un modo di pensare agli ormoni gonadici circolanti (in entrambi i sessi) è semplicemente quello di accettarli come parte del complesso background fisiologico di ogni animale. Con questa strategia, il progetto sperimentale non deve cercare di controllare, rimuovere o manipolare gli ormoni, ma concentrarsi invece sull'identificazione degli effetti che trascendono l'influenza degli ormoni. Per esempio, Gruene et al. (2015) hanno recentemente identificato una risposta di paura condizionata attiva nei ratti ("darting") che si è verificata prevalentemente nelle femmine ed era evidente in tutte le fasi del loro ciclo estrale. In alternativa, se c'è interesse nel determinare se un particolare effetto dipende dagli ormoni gonadici circolanti, può essere utilizzato un progetto in cui le gonadi vengono rimosse (gonadectomia). Questo può identificare le differenze di sesso che sorgono durante lo sviluppo e che sono indipendenti dall'ambiente ormonale postpuberale. Alcuni ricercatori, tra cui uno di noi (C.S.W.), hanno adottato questo approccio.

Per esempio, Tabatadze et al. (2015) hanno usato ratti adulti gonadectomizzati per mostrare una risposta specifica del sesso delle sinapsi inibitorie ippocampali nell'inibizione dell'idrolasi dell'ammide dell'acido grasso (FAAH), un enzima che idrolizza gli endocannabinoidi. L'inibizione sinaptica è stata soppressa da un inibitore FAAH nelle femmine, senza alcun effetto del-

lo stesso farmaco nei maschi. Poiché gli endocannabinoidi sono coinvolti in diversi aspetti della funzione cerebrale, tra cui la cognizione, l'appetito, il dolore e le risposte allo stress, trovare gli enzimi che regolano i loro livelli è un obiettivo promettente per lo sviluppo terapeutico (Fowler, 2015). Infatti, gli inibitori FAAH sono stati utilizzati in studi clinici. Riconoscere che gli inibitori FAAH hanno effetti diversi nell'ippocampo di ratti maschi e femmine suggerisce che questi o altri farmaci che influenzano gli endocannabinoidi potrebbero influenzare in modo diverso uomini e donne.

Differenze di sesso che sono indipendenti dagli ormoni gonadici circolanti sono state dimostrate anche utilizzando animali prepuberi. Un esempio recente proviene da uno studio dei nuclei cerebellari (CbN), che portano l'output del cervelletto. La frequenza di sparo dei neuroni CbN nei topi svezzati (P17-P24) è stata precedentemente misurata in circa 90 spike in studi di sesso misto. Tuttavia, quando i dati dei maschi e delle femmine sono stati analizzati separatamente, Mercer et al. (2016) hanno scoperto che la frequenza di sparo media era di circa 65 spikes nei maschi, rispetto a circa 100 spike nelle femmine. Lo stesso studio ha anche mostrato differenze di sesso nell'eccitazione sinaptica e nell'inibizione sinaptica dei neuroni CbN, così come risposte specifiche per il sesso nella mutazione del gene Gabrb3 legato all'autismo.

Esempi come questi dimostrano che considerare il sesso come una variabile può rivelare a volte sorprendenti differenze di sesso in sistemi comunemente studiati per i quali c'è poca ragione, a priori, per sospettare che maschi e femmine differiscano. Altri hanno trovato differenze di sesso altrettanto robuste in molti altri sistemi, dai meccanismi spinali coinvolti nel dolore cronico (Mogil, 2012; Sorge et al., 2015) ai circuiti di ricompensa e ai comportamenti legati alla dipendenza (Becker e Koob, 2016). Come dimostrano questi studi, identificare ciò che è lo stesso tra maschi e femmine e ciò che è diverso è importante per creare delle basi appropriate per i futuri studi di base, così come per informare gli studi traslazionali che si basano sui risultati della ricerca di base.

Poiché più neuroscienziati cominciano a considerare il sesso come variabile nella loro ricerca, sarà importante considerare le ipotesi che sono alla base dell'interpretazione di alcune misure di risultato standard, e di essere consapevoli che queste ipotesi potrebbero non applicarsi allo stesso modo a maschi e femmine. Questo è particolarmente vero per gli studi comportamentali. Per esempio, le differenze di sesso nelle risposte allo stress possono influenzare i test comuni di ansia e apprendimento aversivo. Come rivisto da Archer (1975), i roditori femmina mostrano una maggiore esplorazione e deambulazione nel test in campo aperto, latenze più rapide per emergere in ambienti nuovi, e una più rapida acquisizione dell'apprendimento dell'evitamento attivo. Inoltre, i ratti femmina mostrano meno congelamento nel condizionamento della paura contestuale (Maren et al., 1994) e sono resistenti all'impotenza appresa in un test shuttlebox (Dalla et al., 2008). Un'interpretazione di gueste differenze è che i roditori femmina sono semplicemente meno ansiosi e timorosi dei maschi. Oppure, un'altra possibilità è che le femmine hanno più probabilità dei maschi di esibire comportamenti attivi in risposta a situazioni nuove o avverse.

I risultati di Gruene et al. (2015), riportati sopra, supportano questa idea. La risposta di paura attiva nelle femmine che è
emersa durante il condizionamento della paura corrispondeva
a un minore comportamento di congelamento, la misura standard della paura condizionata nei roditori. Così, i risultati nelle
femmine avrebbero potuto essere interpretati come riflesso di
un apprendimento più povero o di una paura inferiore rispetto
ai maschi, se le risposte attive non fossero state registrate. Questo rispecchia prove precedenti di differenze di sesso nei comportamenti attivi. Per esempio, Fernandes et al. (1999) hanno
usato l'analisi delle componenti principali del comportamento
nel labirinto elevato plus, un test comunemente usato del comportamento simile all'ansia. Questi autori hanno scoperto che,
nei maschi, l'ansia riguardava il 75% della varianza nel compor-

INDICE

OOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUS

tamento del labirinto elevato più, mentre nelle femmine, l'ansia riguardava solo il 34% della varianza; la componente principale per le femmine era l'attività, al 57%. Insieme, questi studi suggeriscono la necessità di rivalutare alcuni saggi comportamentali classici, che possono richiedere un adattamento quando aumenta l'incorporazione di soggetti femminili (Shansky, 2015). Un esempio di successo viene da Lukas e Neumann (2014), che hanno recentemente modificato un modello di sconfitta sociale per rivelare funzioni sessualmente divergenti di ossitocina e vasopressina.

3. LA SABV PORTERÀ A MIGLIORI RISULTATI DI SALUTE NEGLI ESSERI UMANI?

Una delle ragioni più ampiamente citate per spiegare le differenze di sesso nel cervello è che molti disturbi neurologici e neuropsichiatrici variano in base al sesso, nella loro incidenza, età di insorgenza, sintomi e/o risposte al trattamento. Anche se un catalogo dettagliato di tali differenze va oltre lo scopo della nostra Prospettiva, è importante riconoscere che la distorsione del sesso nei disturbi cerebrali è evidente in tutte le fasi della vita, dall'infanzia alla vecchiaia. Per esempio, i disturbi dello spettro autistico, che sono più spesso diagnosticati intorno ai 4 anni di età, sono >4 volte più comuni nei ragazzi che nelle ragazze (Christensen et al., 2016). Al contrario, le donne hanno più probabilità degli uomini di sviluppare il disturbo depressivo maggiore, il disturbo post-traumatico da stress e i disturbi d'ansia (Breslau, 2009), una vasta gamma di sindromi del dolore (Fillingim et al., 2009) e mostrano una progressione più rapida della malattia di Alzheimer (Tschanz et al., 2011). Altri disturbi mostrano minori differenze di sesso nell'incidenza complessiva, ma si manifestano in modo diverso negli uomini e nelle donne. Per esempio, la schizofrenia ha costantemente dimostrato di svilupparsi in un'età più precoce negli uomini che nelle donne (Häfner et al., 1993; Castle et al., 1998), e i sintomi differiscono tra i sessi (Abel et al., 2010).

Sebbene le differenze di sesso nei disturbi cerebrali umani possano essere determinate in parte da fattori sociali e culturali, una grande quantità di prove suggerisce che svolgono un ruolo anche le differenze nei processi biologici che sono alla base dell'eziologia e della fisiopatologia dei disturbi. Ne consegue, quindi, che confrontare questi processi in modelli animali maschili e femminili potrebbe portare a migliori interventi e terapie sia negli uomini che nelle donne. Inoltre, anche le malattie che affliggono uomini e donne con uguale prevalenza, come il disturbo bipolare, possono differire tra i sessi nei meccanismi sottostanti e/o nei fattori di rischio (Dao et al., 2010). Come articolato in precedenza da de Vries (2004), alcune differenze di sesso nel cervello possono servire a compensare altre differenze di sesso, rendendo le misure del punto d'arrivo nei maschi e nelle femmine più simili, piuttosto che più diverse. In parole povere, le differenze tra maschi e femmine a livello meccanico possono convergere verso risultati fisiologici o comportamentali simili. Questa possibilità evidenzia l'importanza di chiedersi se le risposte alle domande "fondamentali" delle neuroscienze siano le stesse in entrambi i sessi.

Lo scetticismo sul fatto che lo studio di entrambi i sessi in organismi modello possa portare a un miglioramento della salute pubblica è spesso inquadrato come un problema di traduzione (Richardson et al., 2015). Essenzialmente, questo argomento afferma che le molte influenze ambientali uniche per gli esseri umani (ad esempio, le norme e le esperienze socioculturali legate al genere) che potrebbero portare a discrepanze nell'incidenza delle malattie o negli effetti dei farmaci non hanno un fattore nei risultati sessualmente divergenti nella ricerca scientifica di base e che, quindi, lo studio delle differenze di sesso negli animali da laboratorio è improbabile che fornisca informazioni sulle differenze maschio-femmina nelle persone. Anche se riconosciamo che gli animali sono modelli imperfetti del comportamento umano o della malattia, la ricerca sugli animali è attualmente il miglior approccio disponibile per capire come funzionano i processi biologici, definire le conseguenze dell'interruzione di tali

processi e testare gli interventi che possano far riprendere dalle interruzioni. Quindi, nella misura in cui la ricerca sugli animali è utile per capire i processi biologici che sono alla base dei disturbi umani, la scienza di base dovrebbe cercare di capire come il sesso influenza questi processi. Inoltre, il valore potenziale della SABV va oltre l'informazione delle aree cliniche in cui uomini e donne notoriamente differiscono. Il suo impatto più ampio sarà quello di garantire che la conoscenza ottenuta dalla ricerca biomedica di base sia rilevante per entrambi i sessi.

Anche se crediamo che la SABV gioverà alla ricerca traslazionale nelle neuroscienze, mettiamo anche in guardia contro un'eccessiva interpretazione degli studi di neuroscienze, in particolare nel prevedere relazioni causa-effetto che non sono state direttamente dimostrate. Per esempio, può essere allettante speculare su come le differenze di sesso osservate a livello cellulare o molecolare potrebbero produrre differenze di sesso nel comportamento. Tuttavia, le potenziali conseguenze delle differenze di sesso a livello meccanicistico devono essere considerate nel contesto della fisiologia dell'intero animale; specifiche differenze molecolari possono non avere una diretta correlazione comportamentale (come notato sopra, tali differenze possono effettivamente convergere verso risultati comuni nei maschi e nelle femmine) (de Vries, 2004). Al contrario, alcune differenze di sesso nel comportamento possono non essere dovute a differenze di sesso nel cervello stesso, ma piuttosto a differenze in altri aspetti della fisiologia. Un esempio è la maggiore sensibilità dei roditori femmina ai rapidi effetti antidepressivi della ketamina (Carrier e Kabbaj, 2013; Franceschelli et al., 2015), che sembra essere dovuta, almeno in parte, al loro maggiore metabolismo della ketamina con il metabolita antidepressivo (2R,6R)-idrossinorketamina (Zanos et al., 2016).

4. RISORSE PER IMPLEMENTARE SABVINELLE NEUROSCIENZE

Progettare e interpretare esperimenti che includono sia maschi che femmine può sembrare scoraggiante, soprattutto per i ricercatori che non hanno familiarità con lo studio di entrambi i sessi. Tuttavia, approfittando di una serie di eccellenti recensioni, guide e prospettive scritte da esperti del settore si può contribuire a garantire che i risultati SABV vengano usati in una serie di dati informativi che utilizzano saggiamente delle risorse limitate.

In primo luogo, Ianine Clayton, direttore del NIH Office for Research of Women's Health e uno dei principali leader dell'iniziativa SABV, ha recentemente pubblicato un pezzo su The FASEB Journal (Clayton, 2016) che delinea la logica e gli obiettivi della SABV. Come follow-up, Tannenbaum et al. (2016) discutono le linee guida per i peerreviewer che valutano se la SABV è stata considerata in modo soddisfacente nelle proposte NIH. Becker e Koob (2016) delineano un quadro di riferimento per pensare ai diversi tipi di differenze di sesso, in particolare nel contesto della dipendenza, e Sanchis-Segura e Becker (2016) forniscono una discussione dettagliata su come le differenze di sesso sorgano durante lo sviluppo. Margaret McCarthy ha fornito diversi strumenti utili, tra cui una contestazione dei miti sulle differenze di sesso nel cervello e una "roadmap" per incorporare la SABV (McCarthy 2015), ovvero un quadro in stile albero decisionale per interpretare le differenze di sesso (Joel e McCarthy 2016; vedi anche McCarthy et al., 2012), e un primer sulla storia della ricerca sulle differenze di sesso (McCarthy, 2016). Quest'ultimo pezzo appare in un recente numero tematico di Philosophical Transactions of the Royal Society B, che affronta collettivamente molti aspetti delle differenze di sesso nel contesto delle neuroscienze. All'interno di guesto numero, raccomandiamo anche la ponderata discussione di Donna Maney sui comuni "pericoli e insidie" nel riportare i risultati della ricerca sulle differenze di sesso. Questo articolo offre ottimi consigli su come pensare alla SABV nel disegno sperimentale, nell'interpretazione dei dati e nella co-

municazione, in particolare per evitare un'eccessiva interpretazione delle differenze di sesso in modi che possano promuovere stereotipi culturali dannosi (vedi anche Eliot, 2011). Infine, un prossimo numero speciale del Journal of Neuroscience Research fornirà un'ampia panoramica dello stato attuale della ricerca sulle differenze di sesso.

In conclusione, ci sono già prove convincenti per le differenze di sesso in numerose aree di ricerca neuroscientifica, ma la nostra comprensione di molti aspetti della funzione neurale è ancora limitata principalmente a un sesso. L'aderenza alla SABV probabilmente rivelerà ulteriori modi inediti dove gli aspetti della funzione neurale differiscono tra i sessi, così come i meccanismi neurobiologici che sono conservati attraverso i sessi. Entrambi i risultati ampliano la nostra comprensione dei processi fondamentali e possono anche informare criticamente gli sforzi per tradurre i risultati della ricerca di base in nuovi approcci alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione dei disturbi legati al cervello. Incoraggiamo i neuroscienziati di base a considerare la SABV non come un onere, ma come un'opportunità per identificare con più accuratezza e precisione i fattori chiave che influenzano la funzione del cervello. I risultati andranno probabilmente a beneficio di entrambi i sessi.

13 - COME STUDIARE L'IMPATTO DEL SESSO E DEL GENERE NELLA RICERCA MEDICA: UNA RASSEGNA DI RISORSE

Tratto e tradotto da

(c)(i) McGregor, A.J., Hasnain, M., Sandberg, K. et al. How to study the impact of sex and gender in medical research: a review of resources. Biol Sex Differ 7, 46 (2016).

https://doi.org/10.1186/s13293-016-0099-1

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. PREMESSE

Mentre le differenze di sesso e di genere nell'eziologia, nell'età di insorgenza della malattia, nella sintomatologia, nella diagnostica, nella risposta al trattamento e negli esiti sono note da tempo per i principali traguardi della medicina, sono ancora insufficienti la ricerca biomedica e le relazioni sull'impatto di sesso e genere nella salute e nella malattia. Per esempio, esistono differenze di sesso e genere nella farmacocinetica e farmacodinamica dell'azione dei farmaci (Soldin et al., 2011); tuttavia, la maggior parte della ricerca scientifica di base è condotta su un modello maschile. Un sondaggio di dieci diverse discipline tra cui neuroscienze, fisiologia, farmacologia, endocrinologia, zoologia e scienze comportamentali ha dimostrato che la maggior parte degli studi pubblicati nel 2009 sono stati condotti su animali maschi (Beery et al., 2011). Inoltre, la Food and Drug Administration (FDA) non richiede studi clinici di fase II per confrontare la dose e l'efficacia tra uomini e donne. Le donne costituivano meno

del 33% dei partecipanti agli studi di fase I approvati dalla FDA tra il 2006 e il 2007 (Pinnow et al., 2009), e le donne sono state sottorappresentate negli studi clinici di fase III di alcune classi di farmaci, compresi quelli che riguardano le malattie renali e cardiovascolari (Yang et al., 2009). Inoltre, non ci sono requisiti obbligatori della FDA per la progettazione prospettica di studi clinici che indaghino l'impatto del proprio sesso sulla ricettività del farmaco o sugli effetti avversi o per condurre analisi appropriate e complete per sesso.

Per affrontare la sottorappresentazione delle donne nella ricerca biomedica, il National Institutes of Health (NIH) ha pubblicato un avviso il 9 giugno 2015 intitolato "Considerazione del sesso come variabile biologica nella ricerca biomedica con fondi MHI", che parla della "aspettativa verso gli scienziati, perché tengano conto del possibile ruolo del sesso come variabile biologica negli studi sui vertebrati animali e umani" (National Institutes of Health, 2015). Inoltre, le istruzioni aggiornate per sottoporre del materiale e le domande di revisione entrano in vigore per le domande NIH presentate per la data di scadenza del 25 gennaio 2016 e oltre. Una maggiore comprensione delle differenze di sesso nell'incidenza e nella progressione delle malattie verrà da uno studio intensificato del "sexome", la somma degli effetti legati al sesso sulle reti di geni, e diversi sistemi di cellule e tessuti (Arnold et al., 2012).

Per aiutare i ricercatori a integrare il sesso e il genere nel loro progetto e metodologia di ricerca, questa revisione fornisce una bibliografia commentata delle risorse attualmente disponibili per condurre ricerche e analisi sul sesso e sul genere. Gli autori hanno definito una risorsa come uno strumento ad ampio raggio che può essere usato per guidare sia i ricercatori alle prime armi che quelli esperti a considerare l'impatto delle differenze di sesso e di genere nel disegno e nella metodologia della ricerca. Gli autori credono che variabili come il sesso e il genere non siano variabili monolitiche, ma piuttosto variabili che interagiscono e spesso si rafforzano a vicenda. Altre variabili che interagiscono con il sesso biologico sono ad esempio età, "razza", etnia, clas-

se, orientamento sessuale e identità sessuale. Questa revisione si concentra su sesso e genere come variabili indipendenti, come primo passo per identificare il loro impatto nella ricerca medica e nei risultati di salute.

2. METODI

Il team di ricerca comprendeva sette ricercatori accademici, sia di scienza di base che di scienza clinica, provenienti da università statunitensi. Insieme, hanno sviluppato un protocollo per guidare il processo di revisione del materiale da includere in questa risorsa. Il protocollo di revisione includeva la definizione delle domande di ricerca, lo stabilire la necessità della revisione, i criteri di inclusione ed esclusione, il periodo di revisione, la tempistica e il processo di selezione/valutazione della risorsa.

La revisione è stata condotta per rispondere alle seguenti domande di ricerca:

- 1. Quali risorse specifiche sono disponibili per assistere gli studenti, i ricercatori, gli educatori e i responsabili politici nell'integrazione del sesso e del genere nel disegno della ricerca sanitaria?
- 2. Qual è il formato della pubblicazione che descrive ogni risorsa? (articolo di giornale, articolo di revisione, report, webinar, libro, caso studio, presentazioni didattiche registrate)
- 3. In che misura queste risorse sono liberamente disponibili?
- 4. Chi è il pubblico a cui sono destinate queste risorse?
- 5. Qual è l'utilità principale di ogni risorsa?
- 6. Qual è il livello di "facilità d'uso" per ogni risorsa?
- 7. Qual è il livello delle prove su cui si basano le risorse?

Come primo passo, abbiamo identificato la necessità di una revisione delle risorse; una ricerca iniziale della letteratura non ha rivelato una revisione delle risorse sull'argomento. Nel 2014,

gli autori hanno cercato sistematicamente la letteratura pubblicata online (Medline usando PubMed, Web of Science, Embase e Google Scholar per articoli, libri di testo e altri tipi di risorse pubblicate) e tramite ricerca manuale (bibliografie). Sono stati utilizzati i seguenti termini di ricerca: sex analysis [analisi del sesso] AND gender analysis [analisi del genere] AND tools for gender analysis [strumenti per l'analisi del genere] AND research methods for sex and gender [metodi di ricerca per sesso e genere] AND designing sex and gender analysis [progettare l'analisi del sesso e del genere] AND designing sex and gender research [progettare la ricerca sul sesso e il genere] AND gender-based analysis [analisi basata sul genere]. Il periodo di revisione ha incluso articoli pubblicati fino al 2014 senza data di inizio.

3. RISULTATI

3.1. SINTESI DEI DATI

Dopo aver esaminato le 38 risorse finali, il team di ricerca le ha divise in cinque sottocategorie basate sulle somiglianze nell'area tematica di ricerca. Queste erano: scienza di base; ricerca clinica; prodotti farmaceutici, biologici, farmacocinetica, dispositivi; epidemiologia e salute pubblica; sociale e culturale. [...]

3.2 SCIENZA DI BASE

In una revisione sistematica intitolata "Sex Bias in Neuroscience and Biomedical Research", gli autori hanno scoperto che per ogni studio monosessuale condotto su animali non umani di sesso femminile, nel 2009, ce n'erano molti di più condotti sui maschi in otto delle dieci discipline biologiche. Notevolmente, nel campo delle neuroscienze il rapporto maschi-femmine degli studi monosessuali era di 5,5:1 (Beery et al., 2011). Gli autori hanno cercato di capire come ha avuto origine la preferenza dei ricercatori per lo studio di animali maschi, e discutono le conseguenze negative di questa distorsione del sesso maschile nella ricerca preclinica

per la salute umana. Questo articolo è una risorsa eccellente per comprendere l'esistenza storica di una distorsione sessuale nella ricerca pre clinica sugli animali e sull'uomo in dieci importanti discipline biologiche tra cui il comportamento animale, la fisiologia comportamentale, l'endocrinologia, la biologia generale, l'immunologia, le neuroscienze, la farmacologia, la fisiologia, la riproduzione e la zoologia. Uno dei motivi per cui la ricerca preclinica è stata storicamente condotta prevalentemente su animali maschi è il presupposto errato che i mammiferi femmina sono intrinsecamente più variabili dei maschi a causa del ciclo estrale. Questo presupposto di una maggiore variabilità dei tratti femminili è stato messo in discussione da Mogil e Chanda, che hanno condotto una meta-analisi delle risposte nocicettive in quaranta ceppi di topi endogamici e hanno concluso che non vi erano differenze di sesso nella variabilità delle risposte (Mogil et al., 2005). L'articolo "Topi femmina liberati per essere inclusi nelle neuroscienze e nella ricerca biomedica" [Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research di Prendergast et al. è una risorsa eccellente che estende questi risultati di Mogil e Chanda attraverso una revisione sistematica della letteratura sulla variabilità dei tratti comportamentali, morfologici, fisiologici e molecolari tra topi maschi e femmine senza considerare la fase del ciclo estrale (Prendergast et al., 2014). Gli autori hanno scoperto che per qualsiasi punto d'arrivo studiato, la variabilità non era maggiore nelle femmine rispetto ai maschi e infatti per diversi tratti, la variabilità era maggiore nei maschi.

"Differenze di sesso nel cervello: la verità non così sconveniente" [Sex differences in the Brain: The Not So Inconvenient Truth] è una risorsa eccellente per capire come categorizzare operativamente le differenze di sesso nei risultati finali (McCarthy et al., 2012). Gli autori identificano tre classi di differenze di sesso. Il tipo I, classificato come "dimorfismo sessuale" è definito da due forme. Sono incluse nelle differenze di tipo I le caratteristiche presenti in un sesso ma non nell'altro. Per esempio, solo le femmine rimangono incinte o, per i comportamenti, i rituali di corteggiamento e il comportamento copulativo differiscono tra

maschi e femmine. Tipo II, le "differenze di sesso" sono definite come punti finali che esistono su un continuum con la media o la variabilità intorno a quella media che differisce tra i sessi come nella sensibilità al dolore o nella capacità di richiamo olfattivo. Il tipo III, "convergenza e divergenza del sesso" definisce i risultati che sono gli stessi nei maschi e nelle femmine ma in cui il percorso per raggiungere il risultato differisce, ad esempio nelle strategie di risoluzione dei problemi nei compiti di apprendimento spaziale o i risultati che sono identici al basale ma divergono in risposta a un particolare problema, ad esempio le differenze di sesso nella vulnerabilità alle tossine ambientali. Questo documento è anche una risorsa per studiare la causa delle differenze di sesso e include strategie di alberi decisionali e la metodologia per affrontare queste strategie. Per esempio, il primo esperimento consigliato è quello di determinare se una differenza di sesso è dovuta agli ormoni gonadici, poiché la maggior parte delle differenze di sesso riportate sono dovute ai livelli di ormoni gonadici adulti. Per affrontare questa domanda, il parametro di risultato viene confrontato tra maschi e femmine adulti intatti o gonadectomizzati. Poi, a seconda dei risultati, possono essere indicati studi di sostituzione degli ormoni gonadici. Mentre questo articolo si concentra sul cervello, i concetti sono rilevanti per molte discipline.

Un'altra risorsa preziosa per i ricercatori interessati a studiare le cause delle differenze di sesso, non solo nel cervello ma anche in altri campi, è "Strategie e metodi per la ricerca sulle differenze di sesso nel cervello e nel comportamento" [Strategies and methods to study sex differences in cardiovascular structure and function: a guide for basic scientists] (Becker et al., 2005). Gli autori hanno organizzato guesto documento come una serie di domande ad albero di decisione e poi hanno fornito metodologie molto dettagliate su come studiare il ruolo degli ormoni gonadici maschili e femminili utilizzando l'ablazione endocrina e la terapia ormonale sostitutiva negli animali e su come differenziare gli effetti degli ormoni gonadici di origine adulta e di sviluppo. Inoltre, gli autori discutono i modelli animali che possono essere utilizzati per studiare

il ruolo dei cromosomi sessuali indipendentemente dagli ormoni gonadici e viceversa. Becker et al. offrono metodi dettagliati e avvertenze per misurare gli ormoni sessuali nel siero e nella saliva e per prendere in considerazione l'impatto dello stress nello studio delle differenze di sesso di un particolare tratto. Questo documento discute anche come ottenere informazioni sulla causa delle differenze di sesso negli esseri umani, approfittando dei cambiamenti che si verificano naturalmente nello stato endocrino attraverso il corso della vita maschile e femminile. In questa rassegna, tuttavia, manca il valore dell'utilizzo di disturbi endocrini naturali (ad esempio, la malattia dell'ovaio policistico) e anomalie dei cromosomi sessuali (ad esempio, la sindrome di Turner e la sindrome di Klinefelter) e studi di interventi clinici chirurgici o chimici (ad esempio, ooforectomie elettive e ablazione super agonista indotta della produzione di testosterone).

Un'altra eccellente risorsa per i ricercatori interessati a progettare e condurre indagini sulla causa delle differenze di sesso utilizzando cellule e tessuti di animali o fisiologia di animali interi è stata scritta da Miller et.al. Oltre alle considerazioni di progettazione e alla scelta dei modelli sperimentali, in "Strategie e metodi per studiare le differenze di sesso nella struttura e nella funzione cardiovascolare: una guida per gli scienziati di base", gli autori discutono l'impatto del sesso, dell'ambiente e della storia dell'animale raccolto per studi che utilizzano tessuti e cellule animali con particolare attenzione alla ricerca cardiovascolare; tuttavia, gli approcci discussi sono rilevanti anche per altri campi (Miller et al, 2011). Questo articolo sottolinea la necessità di considerare lo stato riproduttivo (ad esempio, pre- o post-puberale, vergine, o con numerose gravidanze) così come l'ambiente in cui l'animale ha vissuto, vedendo se l'animale è stato esposto o meno a diete ricche di fitoestrogeni, se ha sperimentato cicli sonno/veglia interrotti, e / o è stato sottoposto a isolamento sociale o interazione. Inoltre, Miller et al. sottolineano l'importanza di considerare il sesso come una variabile dicotomica e una covariata quando entrambi i sessi sono inclusi in uno studio.

L'uso del termine "genere" nella ricerca sugli animali rimane controverso, dato che alcuni ricercatori preferiscono la parola "sesso" quando si riferiscono a tutti gli studi su animali non umani maschi e femmine, mentre l'Institute of Medicine (Wizemann et al., 2001) usa "genere" per definire "la biologia che è modellata dall'ambiente e dall'esperienza". Usando la definizione di "genere" dell'Institute of Medicine in "Integrare le dimensioni del sesso e del genere nella ricerca di base delle scienze della vita: questioni metodologiche ed etiche" [Integrating the Dimensions of Sex and Gender into Basic Life Sciences Research: Methodologic and Ethical Issues si discute la necessità di considerare l'impatto dell'interazione animale-animale, cioè il ruolo dell'ambiente fisico e sociale in cui gli animali sono ospitati, così come il ruolo dell'impatto del sesso di chi gestisce l'animale sull'animale a causa delle differenze di sesso negli odori umani, nei suoni e nella manipolazione degli animali (Holdcroft, 2007).

Questo documento è anche un eccellente riferimento per comprendere come l'accumulo di piccole differenze di sesso possa avere effetti importanti sui risultati. Vengono presentati degli approcci metodologici per riconoscere le piccole differenze di sesso riducendo la variazione sperimentale, fornendo molto materiale agli studi e conducendo delle meta-analisi. Inoltre, questo articolo fornisce una risorsa preziosa per considerare le variabili trascurate nel progettare la ricerca sulle differenze di sesso, comprese le differenze di sesso nella farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci guando si conduce un intervento farmacologico. Si tratta di una risorsa eccellente per le associazioni per la cura e l'utilizzo degli animali, quando revisionano i protocolli sugli animali, in quanto la Holdcroft raccomanda linee guida per incoraggiare la divulgazione di informazioni sulle differenze di sesso o di genere, come le variazioni di ceppo e l'età degli animali. Inoltre, questa risorsa suggerisce che il design della ricerca preclinica dovrebbe considerare l'impatto del sesso sull'incidenza e sugli esiti delle malattie.

3.3 RICFRCA CLINICA

"Analisi di sottogruppi di sesso e genere di studi randomizzati" [Sex and Gender Subgroup Analyses of Randomized Trials] estende un messaggio vitale per i ricercatori interessati a condurre analisi di sottogruppi di sesso e genere (SGA [Sex and Gender subgroup Analyses]) di studi clinici randomizzati (Aulakh et al., 2007). Gli investigatori sono avvertiti che esiste la possibilità di risultati fuorvianti per SGA condotte impropriamente, che potrebbero erroneamente influenzare la gestione medica. Attraverso una ricerca di studi clinici cardiovascolari randomizzati, gli autori sostengono che solo 1/3 di essi ha fornito la prova della conduzione di una corretta SGA. [...]

Per avere un manuale completo che serva da guida nella conduzione dell'analisi basata sul sesso e sul genere (SGBA) attraverso il continuum della ricerca biomedica, si occupa proprio di questo "Migliorare la scienza con il sesso e il genere: un primer per la ricerca sulla salute" [Better Science with Sex and Gender: A Primer for Health Research] (Johnson et al., 2007). Questo piccolo libro è accessibile a coloro che hanno anche solo una conoscenza di base della biologia e delinea progetti per SGBA all'interno della scienza di base e degli studi preclinici, della ricerca clinica e dei sistemi sanitari, e dei fattori sociali e culturali determinanti. Mancano in esso i riferimenti riguardanti i dispositivi biomedici, i biomarcatori e gli sviluppi dei test diagnostici, che sono componenti importanti degli approcci SGBA.

Le seguenti risorse per integrare il sesso e il genere nel disegno e nell'analisi della ricerca clinica sono indicate nelle pubblicazioni come "Strumenti":

 Per pianificare interventi o risultati sanitari con l'intento di eseguire una SGA, lo strumento di valutazione, "Strumento di pianificazione per Sesso e genere nelle revisioni sistematiche" [Sex and Gender in Systematic Reviews Planning Tool], assiste i ricercatori a inserire domande appropriate riguardanti il possibile impatto di sesso e genere (Doull et

- al., 2011). Lo strumento stesso è facile da usare e consiste in sei serie di domande sul Contesto, i Criteri per considerare gli studi, i Metodi, i Risultati e le analisi, la Discussione e le conclusioni, e una Tabella degli studi inclusi.
- "Eccellenza scientifica nell'applicazione di metodi sensibili al sesso e al genere nella ricerca biomedica e sanitaria" [Scientific Excellence in Applying Sex- and Gender-Sensitive Methods in Biomedical and Health Research è il risultato di un workshop, "Scientific Excellence and 'Sexy' Research", organizzato dagli autori per sviluppare metodi per condurre una ricerca sensibile al sesso e al genere e sviluppare uno strumento che permettesse di rilevare le distorsioni di sesso e genere in tutte le fasi del processo di ricerca (Nieuwenhoven et al., 2010). Lo strumento è un piano in sette fasi che passa in rassegna le principali questioni di sesso e genere da considerare in ogni fase della ricerca, tra cui (1) Controllo della rilevanza, (2) Ricerca della letteratura, (3) Formulazione di domande e ipotesi di ricerca, (4) Metodi di ricerca e campione, (5) Analisi e interpretazione dei dati, (6) Reporting, e (7) Conclusioni e raccomandazioni. Questa risorsa è preziosa per diversi scienziati e offre una lista facile da usare e progettata per aiutare l'integrazione degli aspetti di sesso e genere nelle metodologie di ricerca biomedica e sanitaria.
- Lo "strumento per attivare il genere" [Gender Awakening Tool] è uno strumento online sviluppato dal Center for Gender and Diversity dell'Università di Maastricht in Olanda e adottato dalla Commissione Europea, con lo scopo di assicurare una migliore integrazione delle dimensioni di genere nella ricerca di base delle scienze della vita (NKlinge et al., 2007). Fornisce una versione precedente delle sette domande descritte sopra; tuttavia, ha un'utilità limitata come strumento effettivo e serve più che altro a promuovere e creare consapevolezza per la considerazione del sesso e del genere nella progettazione della ricerca.
- Lo strumento di valutazione del sesso e del genere per le revisioni sistematiche" (SGAT-SR [Sex and Gender Appraisal

Tool for Systematic Reviews]) è descritto in "Valutare le prove: Applicazione dell'analisi basata sul sesso e sul genere (SGBA) alle revisioni sistematiche Cochrane sulle malattie cardiovascolari" [Appraising the Evidence: Applying Sex- and Gender-Based Analysis (SGBA) to Cochrane Systemic Reviews on Cardiovascular Diseases] (Doull et al., 2010). Il SGAT-SR è stato sviluppato dagli autori ed è composto da 35 item che valutano le nove sezioni di una revisione Cochrane: (1) Background, (2) Obiettivi, (3) Criteri di inclusione/esclusione, (4) Strategia di ricerca, (5) Metodi, (6) Analisi, (7) Discussione e conclusioni, (8) Valutazione della qualità e (9) Tabella degli studi inclusi (Doull et al., 2010). Questo strumento non è stato validato esternamente ma è sistematico, dettagliato e dovrebbe essere utile per valutare l'applicazione appropriata di SGBA alle prove sintetizzate dalle revisioni sistematiche in tutte le discipline.

• Diversi articoli affrontano l'evidenza delle differenze di sesso in specifiche discipline e processi patologici: "Un'analisi interdisciplinare del sesso e del genere in relazione alla patogenesi dell'asma bronchiale" [An Interdisciplinary Analysis of Sex and Gender in Relation to the Pathogenesis of Bronchial Asthmal, "Differenze di sesso e genere nella malattia di Alzheimer: Raccomandazioni per la ricerca futura" [Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease: Recommendations for Future Research] e "Studio delle differenze di sesso e genere nel dolore e nell'analgesia: un report sulle opinioni più diffuse" [Studying Sex and Gender Differences in Pain and Analgesia: A Consensus Report (Lux et al., 2009). Queste sono risorse preziose per aiutare i ricercatori a identificare le domande di ricerca basate sul sesso per le future aree di studio in particolari specialità mediche. "Differenze di sesso e implicazioni per la ricerca traslazionale nelle neuroscienze: riassunto del Workshop" [Sex Differences and Implications for Translational Neuroscience Research: Workshop Summary] è un ampio rapporto approvato dal consiglio direttivo del National Research Council degli Stati Uniti (2011)

EBOOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSIVA
PARTE III. Uno squardo in avanti: valorizzare la medicina di genere, dalla diagnosi al trattamento

con raccomandazioni per lo studio delle differenze di sesso in medicina, la ricerca traslazionale, lo sviluppo di farmaci, e la segnalazione di queste differenze nelle pubblicazioni di ricerca (*National Institutes of Health*, 2011). Questo punto di vista più ampio permette a questa risorsa di essere un modello prezioso per i workshop che affrontano le differenze di sesso in varie discipline.

- Per chi è disposto a guardare le presentazioni video, la Society for Academic Emergency Medicine ha ospitato una presentazione didattica moderata da Choo, EK, chiamata "La scienza nascosta nella tua ricerca sulla medicina d'emergenza: progetto e analisi di studi specifici per il genere" [The Hidden Science in Your Emergency Medicine Research: Gender-Specific Study Design and Analysis] (Choo et al., 2013). Questo simposio copre esempi di differenze di sesso nel risultato e nella diagnostica utilizzando come esempi le lesioni cerebrali traumatiche e la ricerca cardiovascolare, che motiva ulteriormente i ricercatori ad esplorare le differenze di sesso nella medicina clinica. C'è anche un focus sulla progettazione statistica degli studi che valutano l'impatto del sesso e del genere.
- Inoltre, due libri sono stati identificati come risorse di ricerca clinica. Il primo, "Pensare criticamente alla ricerca su sesso e genere" [Thinking Critically About Research on Sex and Gender] fornisce una delle prime fonti per condurre ricerche su sesso e genere, ed è stato pubblicato nel 1994 (Caplan et al, 1994). Incluso nel libro c'è una storia della scienza delle differenze di sesso, una descrizione del metodo scientifico, e capitoli particolari su quelle che erano questioni attuali all'epoca, tra cui la matematica, l'abilità spaziale, le donne e il masochismo, i maschi e l'aggressività, la responsabilità della madre, le donne e gli ormoni, l'abilità verbale, e la dipendenza delle femmine. I suoi limiti risiedono nel fatto che ha più di 20 anni e le informazioni sono principalmente storiche. Tuttavia, sorprendentemente, è ancora rilevante. "Progettare e condurre la

ricerca su genere, sesso e salute" [Designing and Conducting Gender, Sex, & Health Research] esamina a fondo i concetti studiati, la progettazione, la misurazione, l'analisi qualitativa e le politiche di salute pubblica divise in tre parti come aree di considerazioni per la ricerca su genere e sesso (Oliffe et al., 2012). Un collettivo di autori delle puntate del programma canadese Fulbright Regional Network for Applied Research (NEXUS) ha contribuito alla completezza di questa risorsa.

3.4. PRODOTTI FARMACEUTICI, BIOLOGICI, FARMACOCINETICA E DISPOSITIVI

"Sesso, genere e politica farmaceutica: dallo sviluppo del farmaco alla commercializzazione" [Sex, Gender, and Pharmaceutical Politics: From Drug Development to Marketing fornisce una panoramica del processo di sviluppo dei farmaci (Fisher et al., 2010). Questa risorsa è utile ai ricercatori per capire la regolamentazione e la commercializzazione dei farmaci negli Stati Uniti e a livello internazionale, così come lo sviluppo clinico dei farmaci. Vengono presentati casi di sottoinclusione e sovrainclusione delle donne nei programmi di sviluppo clinico dei farmaci e vengono discussi i problemi di efficacia e sicurezza associati. "Pensare criticamente alla ricerca su sesso e genere" [Participation of Women and Sex Analyses in Late-Phase Clinical Trial] presenta un metodo per valutare la partecipazione delle donne negli studi clinici e fattori biologici di farmaci in fase avanzata (Poon et al., 2013). I rapporti sono stati calcolati in base alla proporzione di donne nella popolazione malata. La presentazione del rapporto per i nuovi farmaci per la malattia e per i fattori biologici di malattia è presentata per più malattie. Questa analisi può valutare l'adeguatezza della rappresentazione dei soggetti femminili negli studi clinici.

Mentre l'obiettivo era quello di parlare delle differenze di sesso e di genere negli studi di farmacogenetica, "Ramificazioni metodologiche dell'attenzione al sesso e alle differenze di genere INDICE

OOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DIGENERE - DALLA NEURORIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLU

nella ricerca clinica" [Methodologic Ramifications of Paying Attention to Sex and Gender Differences in Clinical Research] è una risorsa che osserva il sesso e il genere nella ricerca clinica in generale (Prins et al., 2007). È inclusa una tabella con un utile elenco di domande da porre sul disegno e l'analisi degli studi quando si pensa alle questioni di sesso e genere nella ricerca clinica. "Quanto sono importanti le differenze di genere nella farmacocinetica?" [How Important are Gender Differences in Pharmacokinetics?] passa in rassegna i meccanismi rilevanti per l'assorbimento e la distribuzione dei farmaci che hanno dimostrato di esercitare differenze di attività specifiche per genere (Meibohm et al., 2002). Questo articolo ben organizzato potrebbe fornire un percorso per indagare le differenze di genere nella farmacocinetica per un nuovo farmaco, ma va notato che le donne incinte e le donne in terapia ormonale sono state escluse da questa revisione.

In "Togliere il genere al ginocchio: il problema di enfatizzare troppo le differenze di sesso" [DeGendering the Knee: Overemphasizing Sex Differences as a Problem], viene presentato un caso di studio di marketing medico (Schiebinger et al., 2013). Questo caso avanza l'idea che le differenze di sesso possano essere enfatizzate troppo ed escludere altri fattori, come l'altezza e il peso. Così, le differenze di sesso possono essere enfatizzate per ragioni che hanno più a che fare con il marketing medico che con la cura ottimale del paziente.

3.5. EPIDEMIOLOGIA E SALUTE PUBBLICA

"Sesso e genere: le sfide per gli epidemiologi" [Sex and Gender: The Challenges for Epidemiologists] è un pezzo eccellente che riconosce i limiti dell'analisi epidemiologica e statistica nello svolgere e dichiarare la ricerca progettata per descrivere le differenze di sesso e genere (Doyal et al., 2003). Inizia con la definizione di sesso e genere e sottolinea l'importanza della ricerca su sesso e genere. Gli autori delineano inoltre le sfide nel determinare delle accurate differenze attribuibili al sesso e al genere, dal punto di

vista degli epidemiologi, e rivede le strategie per integrare il sesso e il genere nella ricerca sulla salute.

"Ramificazioni metodologiche ed etiche delle differenze di sesso e genere nella ricerca sulla salute pubblica" [Methodologic and Ethical Ramifications of Sex and Gender Differences in Public Health Research] è una rassegna di articoli che esaminano lo stato attuale del genere nella ricerca sulla salute pubblica (Lawrence et al., 2007). La rassegna discute a fondo le barriere etiche agli studi sulla salute pubblica. Analizza e discute le domande sulle distorsioni di genere, l'etica, le metodologie e l'istituzione di linee guida, e offre raccomandazioni per migliorare la rappresentazione e la valutazione di genere nei comitati etici e nella metodologia di ricerca sulla salute pubblica (anche quando i dati sono disaggregati per sesso e per fattori socioeconomici).

"Affrontare la sfida: analisi basata sul sesso e sul genere per la pianificazione, la politica e la ricerca sanitaria in Canada" [Rising to the Challenge: Sex and gender-based analysis for health planning, policy and research in Canada] è una fonte approfondita di informazioni sul sesso/genere e sui processi che riconoscono gli effetti del sesso e del genere nella ricerca, nella politica, nei programmi, ecc. (Clow et al., 2009). Questa risorsa parla delle origini dell'analisi basata sul sesso e sul genere e sui principali concetti di sesso, genere, diversità ed equità, e su come questi concetti si riferiscono alla salute. Fornisce anche una guida su come condurre un'analisi basata sul sesso e sul genere. Questo pezzo sottolinea l'importanza di valutare l'impatto di altre variabili (ad esempio, l'età, l'etnia e lo status socioeconomico) sulla salute, e fornisce casi di studio che illustrano il potere delle analisi basate sul sesso e sul genere per comprendere diversi tipi di problemi di salute, assistenza sanitaria e politica sanitaria. Esso aggiunge alle guide introduttive e alle liste l'invito per i lettori a impegnarsi in una discussione più profonda ed estesa sui significati mutevoli di "sesso" e "genere" e sui loro ruoli attuali e potenziali nella salute e nella società. Introduce l'idea che delle analisi più complesse siano la chiave per andare oltre le semplici valutazioni delle differenze tra donne e uomini verso una comprensione del perché queste differenze esistono e come meglio si può rispondere ad esse. Infine, questa risorsa tratta l'analisi basata sul sesso e sul genere come un processo, piuttosto che uno strumento o

un modello, enfatizzando così la sua flessibilità e trasferibilità

attraverso settori, discipline e regioni.

"Donne e malattie polmonari professionali: Differenze sessuali e influenze di genere nella ricerca e negli esiti di malattia" [Women and Occupational Lung Disease: Sex Differences and Gender Influences on Research and Disease Outcomes] è una rassegna di articoli di giornale facilmente accessibile a chi ha una conoscenza generale della ricerca sui soggetti umani (Camp et al., 2004). Questo articolo descrive i limiti di ciò che si sa sul ruolo del genere nelle malattie polmonari professionali. Gli autori focalizzano l'attenzione sulle sfide affrontate dai ricercatori quando indagano l'impatto del genere nella salute e nella malattia professionale, che include le differenze di sesso e di genere nei compiti, nei turni di lavoro, nell'efficacia delle pratiche e delle misure di protezione, nella meccanica polmonare, nelle co-morbidità e nelle condizioni preesistenti, così come le limitazioni nella registrazione differenziale in base sesso. Gli autori non separano i concetti di sesso e genere nella loro revisione; le lacune identificate parlano di mancanza di dati specifici raccolti per sesso e/o genere come la segnalazione dei sintomi e il ruolo potenziale dei pregiudizi di genere nella segnalazione. Questa risorsa serve come esempio delle sfide metodologiche che affrontano i ricercatori guando indagano l'influenza del sesso e del genere nelle malattie associate al lavoro, comprese le differenze di percezione e l'interazione di fattori ambientali, socioculturali e biologici.

"Generi, sessi e salute: quali sono le relazioni e perché questo è importante?" [Genders, Sexes and Health: What are the Connections-and Why Does it Matter?] è un commento e un'analisi che riassume i dibattiti concettuali che portano alle distinzioni tra "sesso" e "genere" come costrutti biologici e sociali (Krieger et al., 2003). La risorsa può essere usata come guida per integrare i concetti di genere più diffusi in ogni fase della ricerca. Questo articolo educa i ricercatori scientifici alla complessità e ai mol-

teplici modi in cui i fattori di sesso e genere possono influenzare indipendentemente e sinergicamente i risultati di salute. Gli esempi di casi presentati nell'articolo evidenziano che le relazioni di genere influenzano l'espressione e l'interpretazione dei tratti biologici, e anche che le caratteristiche biologiche legate al sesso possono, in alcuni casi, contribuire o amplificare le differenze di genere nella salute.

"Esposizioni ed effetti neurotossici: il genere e il sesso sono importanti!" [Neurotoxic exposures and effects: Gender and sex matter!] è un articolo di revisione ben organizzato e uno strumento che riassume le prove sulle differenze di sesso e genere nell'esposizione neurotossica e fornisce suggerimenti per la ricerca in neurotossicologia variabile a seconda del sesso e genere (Mergler et al., 2012). L'autore suddivide i suggerimenti da applicare ad ogni fase del processo di ricerca, dallo sviluppo di domande di ricerca e progetto dello studio alla conduzione dello studio, all'analisi e all'interpretazione dei risultati, alla pubblicazione dei risultati.

Ouesta risorsa sarà molto utile ai ricercatori, ai redattori di riviste scientifiche e ai finanziatori di sovvenzioni.

3.6. SOCIALE E CULTURALE

"Concetti teorici centrali di genere nella ricerca sanitaria: lo stato dell'arte" [Central Gender Theoretical Concepts in Health Research: The State of the Art chiarisce i concetti chiave e il linguaggio utilizzato nella ricerca sul sesso e sul genere importanti per il progetto della ricerca e lo sviluppo dei testi scritti (Hammarstrom et al., 2014). Evidenzia l'importanza di classificare i concetti teorici di genere come centrali e interconnessi nelle scienze mediche attraverso le definizioni di sesso, genere, intersezionalità, embodiment, equità di genere e uguaglianza di genere. "Trattare il genere nella ricerca sul sesso e sul sesso. Archivi di comportamenti bassati sul sesso" [Doing gender in sex and sex research. Archives of Sexual Behavior] è una discussione sul genere rispetto al sesso che parla della sessualità di genere come processo sociale (Vanwesenbeeck, 2009). Questo particolare saggio discute dieci difficoltà nel trattamento del genere nella ricerca sul sesso, riflette sulle loro origini, e passa in rassegna la teoria che ne è alla base. Questa risorsa può essere utile ai ricercatori come piattaforma di base per gli studi sul genere.

"Portare avanti la ricerca e le politiche di salute delle donne" [Moving Women's Health Research and Policy Forward] affronta il concetto critico di "intersezionalità" (Hankivsky et al., 2009). La salute e le esperienze delle donne sono modellate non solo dal sesso e dal genere, ma anche da altri fattori come la "razza". la classe, la cultura, il reddito, l'istruzione, l'età, l'abilità, l'orientamento sessuale, lo stato di immigrazione, l'etnia, lo status di indigena, la geografia e così via. Lo scopo di questo manuale è di esplorare la seguente domanda: come possono i ricercatori sanitari, gli analisti politici, i responsabili di programmi e servizi, chi prende decisioni e gli accademici applicare efficacemente una prospettiva intersezionale al loro lavoro quotidiano? Il manuale include quanto segue: una panoramica dell'intersezionalità, comprese le sfide e i vantaggi di questo approccio; una discussione sui presupposti chiave dell'intersezionalità; confronto e contrasto tra un approccio intersezionale, un approccio basato sul genere o sul sesso, un approccio ai fattori determinanti della salute, una ricerca basata sulla comunità e approcci indigeni; una discussione sulla necessità di un approccio intersezionale nella ricerca sulla salute di genere e delle donne; una discussione su come integrare un approccio intersezionale nella ricerca sanitaria; una discussione su come integrare un approccio intersezionale nella definizione delle politiche sanitarie; esempi di applicazione di un quadro intersezionale a tre questioni sanitarie.

"Un kit di strumenti per la raccolta di dati su genere e patrimonio nelle valutazioni qualitative e quantitative dei programmi" [A Toolkit on Collecting Gender & Assets Data in Qualitative & Quantitative Program Evaluations] è un kit di strumenti ideato per aiutare la raccolta di dati sui beni familiari per la ricerca sui programmi di sviluppo (Gender et al., 2014). Le ricerche precedenti in quest'area hanno utilizzato dati raggruppati da entrambi i generi su quando uomini e donne hanno e usano i loro beni

familiari in modo diverso. Questo strumento fornisce definizioni, metodi statistici e casi di studio progettati per assistere il ricercatore nella raccolta di dati di genere appropriati. Questo strumento online è organizzato in tre sezioni. La prima sezione fornisce una panoramica dei concetti chiave del genere e della proprietà dei beni. La seconda sezione descrive le misure per valutare l'impatto del genere sulla raccolta dei dati patrimoniali, compresi gli strumenti, le migliori pratiche e i metodi, nonché i limiti di questi metodi. La sezione finale riassume le migliori pratiche e fornisce raccomandazioni importanti per la raccolta dei dati patrimoniali di genere. Un'appendice offre ulteriori risorse, casi di studio e una guida per l'integrazione del genere nelle indagini domestiche.

"Uno strumento per sviluppare la ricerca di genere in medicina: esempi dalla letteratura medica sulla vita lavorativa" [A Tool for Developing Gender Research in Medicine: Examples from the Medical Literature on Work Life (Hammarstrom et al., 2007) è un articolo di giornale che ha due obiettivi. Uno è quello di eseguire una revisione sulla ricerca sulla vita lavorativa per determinare il numero di articoli che prendono in considerazione il sesso/ genere. Il secondo è quello di sviluppare un modello per riassumere le caratteristiche che possono differenziare la ricerca su sesso e genere cieco, la ricerca sulle differenze di sesso e genere e la ricerca sul genere. L'obiettivo è quello di incoraggiare i ricercatori a prendere coscienza delle carenze della ricerca tradizionale a genere cieco e delle potenzialità di sviluppo della ricerca di genere.

Il modello è indicato come uno "strumento"; tuttavia, è più accurato riferirsi ad esso come una tabella che definisce le caratteristiche degli studi di ricerca che sono ciechi al sesso/genere all'interno della ricerca sul genere, per quanto riguarda le differenze di sesso/genere. Il limite di questo modello è che le complessità delle connessioni tra sesso e genere non sono pienamente prese in considerazione. Questa risorsa può essere usata per aiutare i ricercatori a definire la loro attuale ricerca sul genere come cieca al sesso/genere e per incoraggiare la progettazione di ricerche che tengano conto del sesso/genere. Questo documento

può essere usato dai ricercatori che esaminano la letteratura per gli studi sull'impatto del genere sulla salute umana, e fornisce un modello per distinguere tra ricerca cieca al sesso/genere, ricerca sulle differenze di sesso/genere e ricerca sul genere.

4. CONCLUSIONI

È molto importante considerare sia il sesso che il genere nella progettazione, sviluppo, analisi e interpretazione della ricerca. I confronti basati sul sesso e sul genere possono fornire indizi sui meccanismi delle malattie che potrebbero portare a nuovi obiettivi farmacologici e strategie di trattamento, mentre l'analisi dei dati per sesso e genere migliorerà il rigore scientifico e la riproducibilità. Non considerare il sesso e il genere ha conseguenze negative per la salute umana, non solo attraverso opportunità mancate per la scoperta terapeutica, ma perché il sesso e il genere possono influenzare la frequenza e la grandezza degli eventi avversi. NIH ha riconosciuto l'importanza di questi problemi e, presto, la mancata considerazione del sesso renderà i richiedenti che faranno domanda per i finanziamenti a NIH non conformi. L'avviso NOT-OD-15-102 rilasciato da NIH il 9 giugno 2015 dice che per tutte le domande presentate al NIH dal 25 gennaio 2016 in poi: "NIH si aspetta che il sesso come variabile biologica sia preso in considerazione nei progetti di ricerca, nelle analisi e nei rapporti negli studi sui vertebrati animali e umani. Una robusta giustificazione dalla letteratura scientifica, dai dati preliminari o da altre considerazioni pertinenti deve essere fornita per le domande che propongono di studiare un solo sesso" (National Institutes of Health, 2015). Includere il sesso come variabile biologica nel progetto della ricerca può essere un processo nuovo e potenzialmente complicato sia per i ricercatori affermati che ora devono cambiare il modo in cui hanno condotto la ricerca sia per i nuovi ricercatori che cercano una guida per sviluppare metodi appropriati.

PARTE III. Uno squardo in avanti: valorizzare la medicina di genere, dalla diagnosi al trattamento

Questa revisione tempestiva fornisce una bibliografia con note sullo stato dell'arte delle risorse analitiche sul sesso e sul genere per incoraggiare e assistere i ricercatori nei loro sforzi per progettare studi che includano il sesso e il genere, e per raccogliere, analizzare e riportare dati disaggregati per sesso e genere. Inoltre, gli autori hanno cercato di eseguire una revisione di ogni risorsa identificata utilizzando qualità precedentemente stabilite. Una revisione così completa non è stata condotta in precedenza, per quanto ne sappiamo.

La nostra revisione della letteratura fino al 2014 ha visto 69 risorse. Dopo aver escluso le risorse che non soddisfacevano i criteri di ammissibilità, sono state identificate 38 risorse ed è stato creato un database di gueste risorse. Delle sette domande a cui il team di revisione ha cercato di rispondere, non siamo stati in grado di rispondere a due domande. Per la domanda 7: "Qual è il livello di evidenza su cui si basano le risorse?" non erano disponibili dati sufficienti per determinare il livello di evidenza delle risorse identificate. Questa mancanza di dati potrebbe rappresentare la mancanza di un progetto di studio rigoroso per le risorse e potrebbe indicare limitazioni nel loro impatto futuro e riproducibilità. Inoltre, questo evidenzia la continua necessità di migliorare gli strumenti di risorse disponibili per i ricercatori che soddisfano standard rigorosi e risultati misurati. Inoltre, la domanda 4: "Chi sono i destinatari di queste risorse?" è stata esclusa perché il "pubblico" potrebbe essere interpretato in modo ampio e molte delle categorie di pubblico si sovrappongono.

Prendere in considerazione sia il sesso che il genere nella ricerca è necessario, anche se non sufficiente, per creare piani di prevenzione, screening, diagnosi e trattamento basati sull'evidenza per individui e popolazioni. Ci sono molteplici contesti importanti da considerare relativi per sesso e genere, come l'etnia, la classe/casta, l'età, ma ciò va oltre lo scopo di questa revisione.

Dal completamento di questo studio, sono diventate disponibili diverse risorse per assistere i ricercatori. Una risorsa chiave è il NIH Office of Research on Women's Health "La scienza del sesso

e del genere nella salute umana" [The Science of Sex and Gender in Human Health], una fonte educativa online con corsi offerti come formazione continua a costo zero. Futuri strumenti come questo saranno cruciali per l'integrazione di successo del nuovo mandato di NIH. Inoltre, il libro di testo di riferimento che raccoglie importanti informazioni nel campo della biologia e della medicina clinica basata sul sesso e sul genere, "Principi di medicina specifica di genere: genere nell'era genomica" [Principles of Gender-Specific Medicine: Gender in the Genomic Eral di Legato sarà presto disponibile nella sua terza edizione. Saranno necessari anche degli archivi per queste risorse, dato che la conoscenza e l'accesso alle varie risorse è attualmente ostacolato dalla mancanza di un istituto centralizzato. Il Sex and Gender Women's Health Collaborative (SGWHC) è un gruppo interdisciplinare di clinici e ricercatori che attraverso uno sforzo collaborativo ha creato una biblioteca digitale di risorse su sesso e genere basate sull'evidenza per promuovere un approccio di sesso e genere nella ricerca, nell'educazione e nella salute. Gli autori prevedono che questa revisione servirà anche ad ampliare la portata di SGWHC e di organizzazioni simili che servono a fornire canali per la scoperta di riviste scientifiche sulla salute basate sul sesso e sul genere.

Sulla base della nostra revisione e analisi, proponiamo le seguenti raccomandazioni per assistere e guidare lo sviluppo della ricerca e diffondere l'integrazione del sesso e del genere nella ricerca.

- 1. Le agenzie di finanziamento dovrebbero assegnare punti in più alle richieste di sovvenzione che includono una componente di sesso e genere nel disegno dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione e nel reporting. Un esempio potrebbe essere il meccanismo utilizzato dalle sovvenzioni della *Health Resource and Services Administration* che segue una graduatoria di finanziamento, come da statuto;
- 2. Gli Institutional Review Boards per la condotta etica della ricerca sui soggetti umani e la FDA dovrebbero rendere

- obbligatorio per i ricercatori tenere conto del sesso e del genere nella progettazione e nella conduzione di nuovi studi di ricerca;
- 3. Gli uffici istituzionali per lo sviluppo della ricerca dovrebbero assistere i ricercatori nello sviluppo dei loro progetti di ricerca con una lente di genere e sesso;
- 4. Le riviste scientifiche dovrebbero prendere in considerazione l'espansione dei criteri di pubblicazione per la presentazione di nuovi scritti, in particolare per i documenti di medicina basata sull'evidenza, per garantire che il sesso e il genere siano affrontati.

I limiti di questa revisione sono le risorse che verranno scritte e pubblicate e che potrebbero non essere state incluse al momento della pubblicazione. Questa è una conseguenza del rapido emergere del riconoscimento dell'integrazione del sesso e del genere nei progetti di ricerca. Questa revisione inoltre non ha incluso lingue diverse dall'inglese.

Questa rassegna di risorse fornisce molte informazioni necessarie per aiutare i ricercatori di base, gli investigatori clinici, gli epidemiologi, la popolazione e gli scienziati sociali a considerare l'impatto del sesso e del genere nel loro campo di indagine e incoraggiare la progettazione di studi per chiarire la causa e le conseguenze di queste variabili fondamentali. C'è un crescente apprezzamento nella comunità biomedica verso (1) il valore di studiare il ruolo del sesso e del genere nelle misure e nei risultati e (2) verso come i confronti basati sul sesso e sul genere possano dare informazioni alla ricerca sui meccanismi delle malattie e lo sviluppo di nuove terapie. Analizzare i dati per sesso e genere migliorerà anche il rigore e la riproducibilità della scienza. Ci aspettiamo che questa revisione faciliti la selezione individuale di risorse e strumenti utili per espandere gli strumenti di analisi e assistere ampiamente un pubblico diversificato di ricercatori biomedici per condurre una ricerca che in ultima analisi migliorerà gli esiti di salute per uomini e donne.

14 - VARIABILE SESSO-GENERE: RACCOMANDAZIONI METODOLOGICHE PER AUMENTARE IL VALORE SCIENTIFICO DEGLI STUDI CLINICI

Tratto e tradotto da



Franconi F, Campesi I, Colombo D, Antonini P. Sex-Gender Variable: Methodological Recommendations for Increasing Scientific Value of Clinical Studies. Cells. 2019; 8(5):476.

https://doi.org/10.3390/cells8050476

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

1.1. SESSO E GENERE

All'inizio di questo articolo, è importante fare una distinzione tra sesso e genere perché c'è una certa confusione sul significato di entrambe le parole. Sesso e genere sono spesso usati in modo intercambiabile, ma è importante sottolineare che questi termini non dovrebbero essere usati come sinonimi, specialmente quando si progettano studi clinici. In generale, il sesso si riferisce ai processi biologici, genetici (due cromosomi XX, o viceversa XY) e fisiologici relativi agli esseri sessuali (OMS, 2019; Governo del Canada, 2019; Istituto europeo per la parità di genere, 2019; Governo australiano, 2019). Mentre il genere si riferisce ai ruoli, alle relazioni e al potere relativo che le persone esprimono con le relazioni o che le società attribuiscono generalmente a donne e uomini, indipendentemente dal loro corredo genetico. È molto

PARTE III. Uno squardo in avanti: valorizzare la medicina di genere, dalla diagnosi al trattamento

difficile separare sesso e genere perché sono multidimensionali, intrecciati e interattivi (Marino et al., 2011; Springer et al., 2012). Pertanto, in questo articolo, useremo il termine misto "sesso-genere", al fine di riconoscere il valore di entrambi i contesti biologici e sociali (Marino et al., 2011; Regitz-Zagrosek et al., 2012).

Il progresso nelle scienze fisiche, biologiche, sociali e psicologiche è stato enorme. Purtroppo, il progresso psicologico e sociale non è stato efficacemente integrato nella medicina clinica (Horwitz et al., 2017). Non sorprende quindi che, in passato, il sesso e il genere siano stati trascurati e spesso visti come fastidiosi elementi di confusione (Regitz-Zagrosek et al., 2012; Franconi et al., 2007; Franconi et al., 2014; Franconi et al., 2014; Franconi et al., 2015; Legato et al., 2017). I ricercatori hanno studiato principalmente un solo sesso, e questo genera una mancanza di prove di alta qualità (Franconi et al., 2015 e relativi riferimenti). Così, i medici devono estrapolare raccomandazioni mediche da una ricerca fatta principalmente sugli uomini, rallentando lo sviluppo complessivo della rilevazione delle differenze di sessogenere (SGD [Sex-Gender Differences]) nella ricerca clinica. Viceversa, considerare sesso e genere e valutare le loro differenze promuove la salute delle donne, degli uomini e delle persone di diverse identità di genere di tutte le età, evitando errori sistematici che generano risultati con una bassa validità (ammesso che se ne abbiano) (Regitz-Zagrosek et al., 2012; Legato e tal., 2017). Un errore sistematico è stato osservato nel caso della talidomide. Negli anni '50, la talidomide era usata per trattare la nausea, o "nausea mattutina", in gravidanza. Il suo uso ha portato alla morte di circa 2000 bambini e a gravi difetti alla nascita in 10.000 bambini; anche se i test preclinici nei topi e nei ratti non hanno mostrato segni di rischio teratogeno (Tantibanchachai et al., 2019). Successivi test su conigli e altri animali e test in vitro su tessuti umani femminili hanno previsto la tossicità della talidomide (Tantibanchachai et al., 2019: Fort et al., 2000: Merker et al., 1998; Vargesson, 2009). Questi risultati hanno sottolineato il ruolo fondamentale delle differenze di specie negli effetti EBOOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSIVA PARTE III. Uno sguardo in avanti: valorizzare la medicina di genere, dalla diagnosi al trattamento

dei farmaci. Inoltre, la tragedia della talidomide ha cambiato il modo in cui i farmaci vengono testati.

Al giorno d'oggi, almeno tra la comunità accademica, è presente la consapevolezza della rilevanza di sesso-genere nella salute e nella malattia (Franconi et al., 2015 e relativi riferimenti). A parte gli organi specifici del sesso, le differenze tra uomini e donne si verificano per una moltitudine di malattie e relative cure (Regitz-Zagrosek et al., 2012; Franconi et al., 2014; Franconi et al., 2014; Legato et al., 2017). Gli impatti sesso-genere sulle terapie farmacologiche sono stati considerati con una relativamente poco e, in generale, nella ricerca vengono utilizzati soprattutto soggetti di sesso maschile. I risultati sono spesso estrapolati e ritenuti applicabili alle donne, il che potrebbe non essere vero (Franconi et al., 2015). Per rigore scientifico, dobbiamo sottolineare che la maggior parte degli studi che riportano la SGD non ha avuto una potenza statistica sufficiente. Inoltre, la maggior parte degli scritti che abbiamo esaminato nella stesura di questo articolo non ha fatto alcuna menzione della loro potenza per la rilevazione delle differenze. C'è anche la possibilità che gli studi che presentano somiglianze, invece di differenze (documenti negativi), non siano ancora stati pubblicati.

1.2. RISPOSTA FARMACOLOGICA

La risposta farmacologica è multifattoriale, a seconda del farmaco (ad esempio, la forma farmaceutica) e dei fattori del paziente (genetica ed epigenetica, età, dimensione e composizione corporea, processi metabolici, uso concomitante di alimenti e farmaci, compresi i contraccettivi orali (OC [Oral Contraceptives]) e l'esposizione a xenobiotici, stili di vita, fattori etnici, emotivi, sesso-genere, e così via) (Franconi et al., 2014 e i riferimenti qui contenuti). L'analisi di molti di questi fattori può presentare problemi tecnici e/o etici. Di conseguenza, per cogliere le numerose interazioni tra farmaci, corpo umano e ambiente (passato e presente), è necessario superare l'approccio riduzionista di definire

le risposte farmacologiche solo in termini biologici (Franconi et al., 2014; Franconi et al., 2015).

In passato, e anche nel presente, la scarsità di donne negli studi clinici randomizzati (RCT [Randomized Clinical Trials]) è stata associata alla scarsità di animali femmine in farmacologia sperimentale e alla scarsa attenzione al livello cellulare delle differenze di sesso negli studi in vitro (Franconi et al., 2015). Questo porta ad una scarsa conoscenza degli aspetti relativi alle femmine. Invece, il sesso-genere può spiegare l'alta (50%-75%) variabilità interindividuale nelle risposte farmacologiche (Spear et al., 2001). L'alta variabilità interindividuale indotta dal sesso-genere indica che dovrebbe essere adeguatamente studiata, per superare le problematiche metodologiche ed etiche e per raggiungere una migliore applicabilità dei risultati alla vita reale (Phillips et al., 2016). Infatti, sono stati riportati potenziali SGD descrittivi nei profili di efficacia e sicurezza dei farmaci (Regitz-Zagrosek et al., 2012; Franconi et al., 2014; Franconi et al., 2014; Segarra et al., 2016; Chen et al., 2014; Canevelli et al., 2017; Mazure et al., 2015; Pirmohamed et al., 2004).

L'SGD può avere un impatto sulla farmacocinetica (PK [PharmacoKinetics]), sulla farmacodinamica (PD [PharmacoDynamics]) e sui profili di sicurezza. Il profilo di sicurezza sembra essere generalmente più basso nelle donne che negli uomini (Regitz-Zagrosek et al., 2012; Franconi et al., 2014; Gartlehner et al., 2010; Nakagawa et al., 2015; Rodenburg et al., 2012). In particolare, la maggior parte dei divieti di farmaci della Food and Drug Administration (FDA) per effetti tossici sono guidati dai risultati delle donne (Heinrich, 2001). Tuttavia, alcuni studi hanno indicato che l'incidenza delle reazioni avverse ai farmaci (ADR [Drug Adverse Reactions]) fatali e più gravi sono più frequenti negli uomini che nelle donne (Montane et al., 2018; Shepherd et al., 2012). Questi studi sono in linea con il database nazionale svedese di farmacovigilanza (2008-2011), che mostra che donne e uomini avevano tassi più elevati di reazioni rispettivamente non gravi e gravi (Holm et al., 2017). Attualmente, la principale fonte di ADR per i farmaci in commercio è rappresentata dalle EBOOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSIVA PARTE III. Uno sguardo in avanti: valorizzare la medicina di genere, dalla diagnosi al trattamento

segnalazioni spontanee e, evidentemente, questo può determinare una distorsione di selezione, con una maggiore probabilità di segnalazione di ADR più gravi. È importante notare che le donne hanno maggiori probabilità di segnalare ADR (Leone et al., 2017). Inoltre, in generale, le donne assumono più farmaci degli uomini (Eurostat, 2019), e questo eleva aritmeticamente il loro rischio di ADR e aumenta il rischio di interazioni farmacologiche dannose. Le ADR hanno probabilmente origine da differenze nella PK e nella PD. Recentemente, in pazienti psoriasici adulti, è stata presentata una differenza significativa nelle ADR indotte dalla ciclosporina tra donne fertili e post-menopausa, ma non tra donne e uomini di pari età; ciò suggerisce l'importanza degli ormoni nella sicurezza dei farmaci (Colombo et al., 2017).

Le aritmie cardiache indotte da farmaci rappresentano un caso interessante: gli uomini hanno, infatti, un rischio maggiore di sindrome di Brugada (Konigstein et la., 2016), mentre le donne presentano un rischio maggiore di sindrome dell'intervallo QT lungo (Franconi et al., 2014 e relativi riferimenti). Anche il caso degli antidolorifici è rilevante: il tramadolo, al di là della tossicità del sistema nervoso, colpisce in modo diverso il cuore maschile e femminile. La tachicardia e le anomalie dell'onda S erano sovrarappresentate negli uomini, mentre gli intervalli QT lunghi e i blocchi del fascio destro prevalevano nelle donne (Alizadeh Ghamsari et al., 2016). Le ADR possono essere riconosciute prima nelle donne se i trial di sviluppo dei farmaci includono un numero adeguato di donne e comprendono la covariata sesso-genere nell'analisi dei risultati. Oggi queste pratiche dovrebbero essere obbligatorie.

Vale la pena ricordare che Gartlehner et al., (2010) i quali hanno esaminato numerosi studi clinici che hanno studiato l'efficacia secondo SGD, hanno trovato differenze di efficacia in 1 su 68 farmaci, per 36 indicazioni (Gartlehner et al., 2010). Tuttavia, questi risultati sono stati compromessi da alcune limitazioni metodologiche (per esempio, lo studio non ha considerato la disciplina nel sottoporsi al trattamento, o che le donne hanno più probabilità degli uomini di essere poco disciplinate con i farmaci

PARTE III. Uno squardo in avanti: valorizzare la medicina di genere, dalla diagnosi al trattamento

prescritti (Franconi et al., 2014 e i riferimenti ivi contenuti), e non ha permesso una chiara valutazione degli effetti sesso-genere sull'efficacia dei farmaci.

1.3. SESSO-GENERE IN RCT

Fino ai primi anni '90, la sperimentazione dei farmaci sulle donne (in particolare le donne in età fertile) non era raccomandata dalla FDA (1977). Ovviamente, l'esclusione di qualsiasi popolazione partecipante si traduce in una mancanza di conoscenza una volta che il farmaco è messo sul mercato. La FDA ha cambiato posizione nel 1993 (U.S. Food and Drug Administration, 1993), e la nuova posizione si sviluppata negli anni successivi di conseguenza (U.S. Food and Drug Administration, 2014; FDA, 2014). La FDA ha prodotto diverse linee guida per l'industria farmaceutica (Duke-Margolis Center for Health Policy, 2016 e relativi riferimenti), che promuovono la raccolta e l'analisi di dati specifici per il sesso negli studi clinici e delineano i profili demografici dei partecipanti che dovrebbero essere inclusi nelle domande della FDA e prevedono che i risultati degli studi clinici dovrebbero essere forniti in termini di indicatori demografici, come età, sesso e razza.

Eppure, c'è una grande preponderanza di ricerche inadeguate sulla SGD. Per molteplici ragioni, i ricercatori sono riluttanti a spostare il paradigma sperimentale, e le donne (soprattutto le donne in età fertile) continuano ad essere meno iscritte degli uomini nella prima, seconda e terza fase degli studi clinici (Tabella 1) (Geller et al., 2018; Duma et al., 2018). Questo è particolarmente vero nelle prime fasi degli studi clinici (Fisher et la., 2010), anche se il numero di donne sta lentamente aumentando (Franconi et al., 2014; Labots et al., 2018); per esempio, sono ben rappresentate negli RCT per l'ipertensione arteriosa e l'ipertensione arteriosa polmonare (Sullivan et al., 2019).



Definizione della fase 0

Questa fase, chiamata anche "studi di microdosaggio umano", comprende la somministrazione di singole dosi inferiori alla terapia per il farmaco studiato, a un piccolo numero di soggetti sani (da 10 a 15), per raccogliere dati preliminari sulla farmacocinetica (PK).

- 1 Questa fase testa gli effetti collaterali, la dose massima tollerata e la tossicità limite della dose, e la formulazione del farmaco in un piccolo numero (20-100) di individui (spesso sani).
- 2 Questa fase valuta la sicurezza clinica preliminare e l'efficacia di dosi selezionate in una dozzina o un centinaio di pazienti con malattie specifiche.
- 3 Questa fase include migliaia di pazienti che hanno la malattia o il disturbo, per confermare l'efficacia clinica, l'efficacia e la sicurezza (studi di conferma o pivotali).
- 4 Studi di sicurezza post-autorizzazione, studi nel mondo reale e registri.

Tabella 1. Definizione degli studi clinici.

Nello studio delle SGD, gli investigatori possono incontrare problemi legati alla fattibilità, alla logistica e alle questioni metodologiche ed etiche nel reclutamento delle donne. Per superare questi problemi, spesso l'influenza sesso-genere viene studiata in analisi di sottogruppo, ma la potenza può essere insufficiente per rilevare adeguatamente le SGD (Duke-Margolis Center for Health Policy, 2016 e i riferimenti all'interno). Questo genera risultati controversi, poiché la maggior parte dei trial non sono pianificati con dimensioni del campione appropriate per rilevare gli effetti del trattamento tra i sottogruppi, o per avere una stima precisa degli effetti all'interno dei sottogruppi.

Gli RCT ben condotti sono considerati lo standard di riferimento con cui confrontare i diversi trattamenti. Idealmente, gli RCT sono eseguiti con popolazioni eterogenee e forniscono effetti medi del trattamento. I partecipanti (trattati e di controllo) sono assegnati casualmente, per caso, per formare gruppi che si suppone siano ben bilanciati per fattori noti e sconosciuti. Tuttavia, la neutralità dei clinici che includono i pazienti nello studio non è sufficiente, se la variabilità dipende dai raggruppa-

menti sociali o da altre differenze sistematiche (diverse dall'intervento). In questi casi, l'assegnazione dei pazienti può generare una distorsione, nonostante la randomizzazione (Kaufman et al., 2013); portando sia all'esagerazione che alla sottostima dei risultati. Per evitare o ridurre questa distorsione, è stato raccomandato di tenere nascosta l'allocazione (Consort, 2019). Infatti, un inadeguato occultamento dell'allocazione può portare a un bias di selezione, che si verifica quando il campione selezionato non è rappresentativo della popolazione di pazienti. Questo è particolarmente rilevante quando il reclutamento è sequenziale e quando i reclutatori possono decidere se reclutare o meno ogni paziente con le caratteristiche (Consort, 2019). I criteri di reclutamento giocano un ruolo fondamentale, perché devono assicurare che ogni individuo nello studio sia il più simile possibile a qualsiasi altro, per garantire che l'effetto del trattamento possa essere collegato al farmaco studiato e non ad altri fattori.

C'è una scarsa consapevolezza dell'importanza dei fattori sociali e psicosociali sulle risposte ai farmaci, e il processo di scoperta e sviluppo dei farmaci continua ancora a utilizzare un approccio "una taglia veste tutti". Di conseguenza, i partecipanti agli RCT possono non essere adeguatamente rappresentativi della popolazione che userà il trattamento (Booth et al., 2014). Gli RCT hanno un'alta validità interna, ma ci sono preoccupazioni sulla loro validità esterna (la misura in cui i risultati sono generalizzabili), che può essere spesso bassa (Duke-Margolis Center for Health Policy, 2016). Recentemente, sono stati presi in considerazione altri metodi, al fine di superare i limiti degli RCT (Frieden et a., 2017).

La fattibilità di un arruolamento equilibrato tra sesso e genere dipende dal numero di donne nella popolazione studiata e dalle loro caratteristiche (età, stato ormonale, status socio-economico, autonomia personale, e così via), in relazione allo studio. Se si pensa che il sesso-genere sia un modificatore che porta con sé un interesse a studiare separatamente uomini e donne, o sottogruppi di uomini e donne, allora uno studio inclusivo dovrebbe avere un campione più grande (cioè, una dimensione sufficiente

di ogni sottogruppo) rispetto ad uno studio in cui uno o più dei sottogruppi sono esclusi per raggiungere l'omogeneità, o in cui viene effettuata un'analisi di sottogruppo post-studio; questo anche in presenza di una randomizzazione stratificata sesso-genere. Infine, si dovrebbero fare degli sforzi per attirare le donne negli RCT. Per esempio, le donne possono avere meno flessibilità degli uomini nel rispettare gli appuntamenti, soprattutto quando devono prendersi cura dei bambini.

I punti d'arrivo di RCT possono essere classificati in forti/ primari, come la mortalità, e deboli o intermedi, sono solitamente basati su parametri surrogati, come i marcatori biologici. I punti d'arrivo deboli sono accettati per una dimensione del campione relativamente piccola; al contrario, i punti d'arrivo forti richiedono studi più grandi, data la bassa frequenza degli esiti. L'uso di punti d'arrivo deboli è preferito dagli sponsor. Tuttavia, negli studi sesso-genere, è necessario conoscere (se sconosciuto) l'influenza del sesso-genere sui biomarcatori (vedi sotto).

A livello globale, la considerazione del sesso-genere richiede un ripensamento del design e dell'infrastruttura dell'RCT, al fine di migliorare e offrire cure più appropriate a tutte le persone, e questo è particolarmente vero nell'era delle strategie di prevenzione e nella medicina personalizzata, che tengono conto della variabilità individuale. La medicina personalizzata, infatti, dovrebbe andare oltre le informazioni genetiche, includendo dati psico-sociali e ambientali basati su modelli più affidabili per i test preclinici, statisticamente alimentati per rilevare le interazioni tra trattamento e sesso-genere (o altro) (Bachur et al., 2018). Qui, suggeriamo alcune regole per progettare dei trial con un approccio sesso-genere.



2.1. REGOLA 1: GLI SPERIMENTATORI DOVREBBERO DEFINIRE LA TERMINOLOGIA PER IL SESSO O IL GENERE NEI PROTOCOLLI CLINICI

Attualmente, solo pochi RCT definiscono il sesso o il genere per descrivere le caratteristiche demografiche delle popolazioni. In assenza di una definizione, il significato di "sesso o genere" varia tra gli studi, e a volte sono usati in modo intercambiabile. Alla luce della diversità dei concetti di sesso e genere, è rilevante definire esattamente i due termini per aumentare il valore scientifico, e per comprendere meglio l'influenza del sesso-genere nel modellare i comportamenti, le opportunità e gli esiti di salute (Marino et al., 2011; Franconi et al., 2015; Phillips et al., 2016; National Institutes of Health, 2015) e la letteratura citata. Pertanto, quando possibile, entrambi i costrutti dovrebbero essere indagati per comprendere i loro contributi relativi alle differenze tra uomini e donne.

Il secondo problema riguardante la terminologia è le fasi del ciclo mestruale (mestruale, follicolare, ovulatorio e luteale), che sono difficili da standardizzare. Sono stati proposti diversi metodi, come il giorno effettivo del ciclo mestruale, nella standardizzazione di un ciclo di 28 giorni basato sul test di ovulazione (Greenspan et al., 2007). Infatti, la segnalazione dei livelli plasmatici di progesterone ed estrogeni dovrebbe facilitare il confronto tra gli studi e aiutare ad includere le donne con cicli irregolari. Per garantire il reclutamento di donne fertili o in menopausa, dovrebbero essere misurati anche l'ormone follicolo-stimolante e l'ormone luteinizzante.

Il terzo problema riguardante la terminologia riguarda i termini "estrogeni, progestinici e androgeni" per riferirsi a modelli molto diversi di ormoni steroidei. Infatti, estrogeni, progestinici e androgeni sono termini che si riferiscono a classi di ormoni, ma la singola molecola può avere effetti totalmente diversi (Brunton et al., 2008). Quindi, dovrebbe essere indicato l'ormone specifico. Superare questi problemi potrebbe facilitare i confronti tra gli studi.

2.2. REGOLA 2: I TEAM DI RICERCA DEVONO ESSERE FORMATI PER EVITARE PREGIUDIZI DI SESSO E GENERE DA PARTE DELLO SPERI-MENTATORE

La ricerca sesso-genere spesso non considera il ricercatore, dimenticando che è una persona e che ogni individuo è sessuato e di genere (Franconi et al., 2015 e i riferimenti all'interno). Tuttavia, i risultati della ricerca, le pratiche e gli atteggiamenti dei medici possono dipendere dal proprio sesso-genere (Adams et al., 2008; Schieber et al., 2014; Gouni-Berthold et al., 2012; Domenighetti et al., 1985). In particolare, uomini e donne hanno tollerato meglio il dolore sperimentale quando chi forniva le cure era di sesso opposto (Kallai et al., 2004), o era una donna (Gijsbers et al., 2005). Gli uomini hanno riferito un dolore minore ai medici donne rispetto a quelli uomini, e questo è accaduto in assenza di cambiamenti significativi nella frequenza cardiaca e nella conduttanza cutanea, suggerendo l'importanza dei fattori psicosociali (Aslaksen et al., 2007). I fornitori di cure femminili raccomandano più trattamenti psicosociali per il dolore nelle donne che negli uomini (Hirsh et al., 2014). Recentemente, è stata dimostrata una differenza significativa nell'esecuzione di elementi chiave dell'esame cardiaco. Gli specializzandi maschi avevano meno probabilità di quelle femmine di eseguire correttamente ogni manovra su un paziente standard di sesso femminile (rispetto a quello di sesso maschile) con dolore toracico (Chakkalakal et al., 2013). Un'ulteriore conferma arriva dall'articolo (Franconi et al., 2015), che ha esaminato pazienti con dolore lombare e ha dimostrato che un osservatore era significativamente influenzato dal sesso-genere del paziente e dalla sua attrattiva fisica (Hadjistavropoulos et al., 1996). Inoltre, è stato descritto che ricercatori uomini e donne si concentrano su aspetti diversi del comportamento e interpretano gli stessi risultati in modi molto diversi (Robinson et al., 2003). Sia gli operatori sanitari che i pazienti sono influenzati dalle loro rispettive culture, e l'influenza della cultura sulla salute e sulla malattia è di grande rilevanza. Al giorno d'oggi, la diversità culturale sta aumentando a livello globale,

OOKECM TOURNAUN 2 - MEDICINA DUGENERE - DAU ANEURORIOU OGIA AD UN NUOVO MODEU O DUMEDICINA INCLUS

influenzando le percezioni di salute, malattia e morte, prevenzione e promozione della salute, esperienze di dolore, preferenze per il tipo di trattamento, contraccezione, e così via. I ricercatori clinici dovrebbero superare l'etnocentrismo e avere una competenza culturale, al fine di ottenere le informazioni richieste da pazienti di diversa provenienza culturale, soprattutto quando la ricerca e la pratica clinica avvengono in una prospettiva di genere (McCalman et al., 2017). Un chiaro esempio è l'influenza della religione e della cultura sul comportamento e sulla salute sessuale e riproduttiva (Arousell et al., 2016).

La diversità osservata nei fornitori di cure maschili e femminili potrebbe essere una fonte non definita (ma potenzialmente importante) di distorsione sesso-genere negli studi clinici, dove lo sperimentatore/fornitore di cure può modificare l'assegnazione e gli esiti medici (Borkhoff et al., 2008). Inoltre, l'interazione pazientericercatore può anche giocare un ruolo nelle risposte placebo e nocebo, considerando che la maggior parte degli effetti placebo deriva dal setting psico-sociale in cui avviene un trattamento (vedi sotto).

In conclusione, un team di ricerca dovrebbe essere costituito da donne e uomini con competenze culturali, e la leadership dovrebbe includere uomini e donne, al fine di ridurre o evitare conclusioni inappropriate legate al sesso-genere dei ricercatori; inoltre, dovrebbero essere formati per evitare pregiudizi di sesso-genere dei ricercatori.

2.3. REGOLA 3: L'INCLUSIONE APPROPRIATA DEL SESSO-GENERE COME VARIABILE DI BASE NELL'RCT DOVREBBE CONSIDERARE L'INTERO CORSO DELLA VITA UMANA

La dimostrazione di una vera SGD o di somiglianze tra sesso e genere dopo la somministrazione di un farmaco richiede la considerazione di alcune questioni, e una delle più importanti è l'età (Franconi et al., 2007). La differenziazione sessuale inizia durante la vita prenatale e continua per tutto il corso della vita (Gabory et al., 2013). In modo rilevante, il metabolismo dei farmaci è influenzato dal sesso-genere e dall'età (Cotreau et al.,

2005), così come l'attività di alcuni recettori inotropi e metabotropi (Mouat et al., 2018).

Infine, donne e uomini possono sviluppare malattie in età diverse (Legato et al., 2017). Quest'ultimo fatto limita l'uso di soglie d'età arbitrarie nei criteri di inclusione degli RCT. Inoltre, uomini e donne oltre i 65 anni hanno problemi di salute specifici legati al sesso. Per esempio, le donne anziane usano più farmaci e sono soggette a più ADR (Alomar et al., 2014; National Center for Health Statistics, 1985). Inoltre, l'isolamento sociale cronico prevale nelle donne anziane, il che aumenta i rischi di morbilità e mortalità (Beal, 2006).

Di conseguenza, studi ben progettati dovrebbero reclutare un numero sufficiente di donne e uomini di diverse classi di età, e le differenze legate al sesso e all'età dovrebbero essere considerate in anticipo, includendo controlli specifici per prevenire risultati falsi positivi o negativi. Infatti, i criteri di esclusione basati sulle comorbilità e sulla politerapia potrebbero limitare i potenziali partecipanti in misura maggiore per le donne (Clayton et al., 2018).

2.4. REGOLA 4: ANAMNESI DEL PAZIENTE - CONOSCENZA DELLO STATUS SOCIO-ECONOMICO, DEI LIVELLI D'ISTRUZIONE, DEI FATTORI DI STRESS, DEL MICROBIOTA E DELLA LOCALIZZAZIONE GEOGRAFICA. COSÌ COME DEGLI ASPETTI SPECIFICI DEL SESSO E DEL SESSO.

La maggior parte degli RCT include pochi dati sulle caratteristiche psicosociali e demografiche, il che riduce l'applicabilità dei risultati degli RCT a popolazioni specifiche (Welch et al., 2016). Infatti, la storia dei pazienti dovrebbe includere considerazioni sulla loro funzionalità nella vita quotidiana, come la produttività, i ruoli sociali, la capacità intellettuale e la stabilità e il benessere emotivo (Fava et al., 2017). Recentemente, Fava et al. hanno creato un piano strategico per integrare i dati biopsico-sociali, onde costruire una caratterizzazione dettagliata di ogni individuo reclutato in un RCT (Fava et al., 2017). In altre parole, c'è bisogno di avere storie dei pazienti multidimensionali, che tengano presente l'unità degli aspetti biologici (sesso) e psicosociali (genere) (Tabella 2). Infatti, le disparità di cultura,

istruzione, stili di vita, fattori di stress, condizioni ambientali, status sociale, solitudine e accesso alle cure e ai sistemi sanitari creano scenari diversi che possono modificare le risposte ai farmaci (Franconi et al., 2014; Healthypeople.gov., 2015; Adler et al., 2015). Coerentemente, lo stato sociale, la violenza e i ruoli di cura sono legati alla risposta allo stress, aumentando la morbilità e la mortalità (Franconi et al., 2015; Laaksonen et al., 2008, e i riferimenti all'interno).

"Razza" o gruppo etnico, paesi in cui le persone hanno vissuto o/e vivono (passato e presente), storia della famiglia

Istruzione (anni)

Lavoro (tipo, anni, luogo e così via)

Stato economico e sociale

Stato civile

Connessione o isolamento sociale

Fattori stressanti (Violenza, violenza del partner, perdita del lavoro, perdita di una persona cara, lutto in famiglia o tra amici, mancanza di lavoro, caregiver, e così via)

Malattie (depressione, HIV e così via)

Attività fisica (giorni e ore per settimana impiegati in un esercizio moderato o faticoso)

Uso del tabacco (sigarette fumate al giorno; ed ex-fumatori)

Uso di alcool (quanto spesso e quanto alcool consumato)

Uso di farmaci prescritti (inclusi HC e HRT), farmaci da banco e uso di erbe e nutraceutici, radioterapia presente e passata

Storia sessuale e riproduttiva

Per le donne: età del menarca e storia mestruale; perimenopausa/menopausa con sintomi associati; sindrome dell'ovaio policistico; storia ostetrica (elenco di tutte le gravidanze e l'esito di ciascuna, compreso l'aborto; tipo di anestesia per il parto (se presente); peso del feto al momento del parto; qualsiasi complicazione materna, fetale o neonatale; e se il bambino è attualmente vivo).

Tabella 2. Fattori sociali e comportamentali minimi che dovrebbero essere registrati in una bibliografia del paziente.

Le scale di valutazione per gli aspetti psicosociali sono accessibili e ampiamente applicate, ma molte barriere intellettuali ed economiche limitano il loro uso negli RCT. Tuttavia, lo sviluppo della "farmaco-psicologia clinica e della farmacologia sociale" è obbligatorio negli studi sesso-genere, perché i loro metodi di valutazione aiuterebbero a cogliere tutte le complesse interazioni dei fattori che portano alle risposte ai farmaci negli uomini e nelle donne.

Un'attenzione particolare dovrebbe essere dedicata al luogo in cui si vive, o in cui si è vissuto. In Europa, sono specifici del Paese e del sesso-genere gli impatti di sovrappeso/obesità, fumo e differenze di istruzione sulle malattie cardiovascolari (Kulhanova et al., 2016). Inoltre, l'attività di alcuni farmaci sembra essere specifica del Paese. Per esempio, la SGD nella sopravvivenza con Zofenopril è minore tra le persone che vivono nel Nord Europa e maggiore nelle persone che risiedono nel Sud Europa (Franconi et al., 2014). Questo è di particolare rilevanza per gli studi sovranazionali, dove dovrebbe essere considerata la variabilità indotta dal Paese (o dalla regione geografica). Gli studi sovraregionali, che hanno il vantaggio di poter identificare a livello mondiale l'efficacia e la sicurezza dei farmaci, a causa delle piccole dimensioni del campione nel singolo Paese e/o regione geografica, non permettono di individuare la variabilità tra i Paesi (Schuck et al., 2015: Yusuf et al., 2016).

Occorre prestare attenzione anche al microbioma intestinale, perché è influenzato dallo status socio-economico (Miller et al., 2016), dagli alimenti e dalla gravidanza e dall'allattamento (Nuriel-Ohayon et al., 2016). È anche modificato da farmaci, come antimicrobici e antitumorali, in modo specifico per il sesso, sia nell'uomo che negli animali (Franconi et al., 2015; Wallis et al., 2017; Routy et al., 2018 e i riferimenti all'interno).

Inoltre, l'anamnesi del paziente dovrebbe prestare attenzione a fattori specifici del sesso-genere, come: la sindrome dell'ovaio policistico, l'età al menarca e la menopausa, senza dimenticare la gravidanza ed eventualmente le complicazioni, come il diabete gestazionale e i disturbi ipertensivi, che possono mettere

una donna a rischio a lungo termine per lo sviluppo di malattie cardiovascolari. L'uso di alcuni farmaci antitumorali e la radioterapia per il cancro al seno, l'uso attuale e passato di contraccettivi orali [OC, Oral Contraceptives], e l'uso della terapia ormonale sostitutiva (HRT [Hormonal Replacement Therapy]) dovrebbero essere noti.

Di conseguenza, un'anamnesi dettagliata del paziente è necessaria per gli studi sesso-genere, al fine di comprendere le interazioni tra gli aspetti biologici (età, genetica, ormoni, e così via) e quelli ambientali, per progettare efficacemente la medicina personalizzata e per migliorare l'appropriatezza.

2.5. REGOLA 5: RILEVAMENTO DI SGD NELLE RISPOSTE PLACEBO **E NOCEBO**

Gli effetti e le risposte placebo e nocebo sono presenti in ogni intervento medico (Enck et al., 2013). Le risposte placebo e nocebo sono influenzate da processi fisiologici che creano effetti placebo e nocebo (Franconi et al., 2012), e da altri numerosi fattori (condizioni di vita, caratteristiche della malattia, trattamenti precedenti, autogestione, setting di trattamento e condizioni del paziente) (Fava et al., 2017). Nel 2007 (Franconi et al., 2007), uno degli autori ha ipotizzato che la risposta al placebo potesse essere diversa negli uomini e nelle donne. Una recente revisione sistemica (che ha identificato 12 studi sul placebo e 6 sugli effetti nocebo) ha dimostrato che gli uomini e le donne rispondono più fortemente al placebo e al nocebo, rispettivamente (Vambheim et al., 2017). Inoltre, questa revisione ha reso evidente che stimoli diversi determinano il placebo negli uomini (informazioni verbali) e il nocebo nelle donne (procedure di condizionamento). Al contrario, solo 3 dei 75 studi inclusi in un'altra meta-analisi hanno rilevato una SGD nella risposta al placebo (Weimer et al., 2015).

L'entità della risposta al placebo è altamente variabile, sia all'interno che tra le aree terapeutiche, e l'influenza del sessogenere avrebbe una conseguenza fondamentale nella valutazione dei risultati degli RCT. I metodologi e i regolatori dei trial richiedono abitualmente, e i ricercatori tentano abitualmente, di includere gruppi placebo in ogni grande RCT. In linea con questo requisito, potrebbe essere utile selezionare i partecipanti allo studio in base alla risposta pre-trattamento al placebo nel tentativo di valutare la risposta al placebo negli uomini e nelle donne.

2.6. REGOLA 6: PK DELL'ECCIPIENTE E DEL FARMACO ATTIVO SE-CONDO UNA SINGOLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, FLUTTUAZIONI ORMONALI E USO DI ALCOL E TABACCO

Molti studi di PK umana sono stati condotti su un piccolo numero di individui (di solito uomini adulti sani) (Keitt et al., 2003), il che compromette la capacità di rilevare piccole differenze. Al contrario, quando le differenze vengono rilevate, ci si chiede quanto credito dare alla scoperta (Gochfeld et al., 2017). Per sottolineare la rilevanza e l'importanza della SGD nella PK, vogliamo riportare due esempi. Le donne trattate con metoprololo hanno livelli plasmatici del farmaco più alti e un'ipotensione e una bradicardia più prolungate rispetto agli uomini (Kotecha et al., 2016). Tuttavia, gli aggiustamenti della dose non sono richiesti nelle informazioni regolatorie del farmaco approvato. Per ridurre il dosaggio di zolpidem nelle donne, abbiamo dovuto collegare l'associazione dell'uso di zolpidem con più di 700 incidenti automobilistici (Farkas et al., 2013).

Le SGD possono derivare anche dalla via di somministrazione (intravenosa, orale o intramuscolare) (Franconi et al., 2015). Questo punto è spesso trascurato, nonostante il fatto che il regime di dosaggio, la forma di dosaggio, la formulazione (ad esempio, la composizione o il colore della forma di dosaggio) possono essere tutti influenzati dal sesso-genere (Franconi et al., 2015 e i riferimenti all'interno). Un altro fattore di complicazione è lo stato di digiuno (o non digiuno), e le differenze nel pH gastrointestinale e nella mobilità e tempo di transito gastrointestinale [...].

[...]

Le differenze di PK potrebbero essere attribuite ai farmaci attivi e/o agli eccipienti. L'eccipiente polietilenglicole 400 ha aumentato la biodisponibilità della ranitidina solo negli uomini sani (Ashiru et al., 2008). Questo è molto rilevante negli studi di equivalenza, che sono principalmente eseguiti in uomini sani (Koren et al., 2013). Tuttavia, le autorità regolatorie impongono che siano eseguiti in uomini e donne in proporzioni simili, perché l'analisi basata sul sesso promuove l'efficacia e la sicurezza dei farmaci generici (Ibarra et al., 2017). Pertanto, le autorità regolatorie dovrebbero adottare norme più precise e rigorose.

Oltre agli eccipienti, la SGD in PK coinvolge anche una moltitudine di principi attivi, anche biologici (Franconi et al., 2007; Franconi et al., 2014; Franconi et al., 2014; Soldin et al., 2009; Institute of Medicine, 2001; Fadiran et al., 2015; Gandhi et al., 2004; Schwartz et al., 2007; e letteratura citata). Attualmente viene utilizzata nella maggior parte dei casi, indipendentemente dal sesso, una dose fissa (stimata per un giovane uomo adulto di 70 Kg). Tuttavia, quando 10 mg di farmaco vengono aggiustati per il peso corporeo, un tipico uomo e una donna caucasici adulti ricevono rispettivamente 700 e 570 mg. Se la dose viene aggiustata per la superficie corporea, un uomo e una donna caucasici adulti tipici ricevono una dose media rispettivamente di 703 e 608 mg (Institute of Medicine et al., 1994).

Nelle donne, la PK è anche influenzata dai cambiamenti nell'ambiente ormonale, che si verificano durante il ciclo mestruale, la gravidanza, la menopausa, i trattamenti ormonali (come OC, HRT), e altri farmaci, che influenzano lo stato ormonale. Per esempio, durante l'ovulazione, l'assorbimento dell'aspirina e dell'alcol è diminuito (Greenspan et al., 2007), mentre la dose degli antipsicotici potrebbe dover essere aumentata nelle fasi pre-mestruali (Lange et al., 2017). Tuttavia, negli esseri umani, potrebbe non essere sempre importante fare test in diverse fasi del ciclo mestruale, ma è rilevante sapere se tali test sono appropriati. L'uso di ormoni sessuali esogeni può modificare la clearance del farmaco, principalmente attraverso l'inibizione o l'induzione degli enzimi del citocromo P450 (CYP) (Franconi et al., 2007; e relativi riferimenti). Considerando che, durante l'RCT, viene richiesta la contraccezione per le donne in età fertile, questo punto potrebbe essere molto rilevante.

È noto che il metabolismo presenta numerose SGD [...], che possono variare in gravidanza, menopausa, invecchiamento (Auro et al., 2014). Lo stress psicofisiologico può influenzare i sistemi metabolizzanti del farmaco, con potenziali conseguenze sulla terapia farmacologica (Konstandi et al., 2014), e questo potrebbe avvenire in modo specifico per il sesso-genere (Franconi et al., 2014).

Possono modificare la PK lo stile di vita (come il fumo e l'uso di alcol), l'associazione con altri farmaci (compresi i prodotti a base di erbe e da banco), la dieta e l'esposizione agli inquinanti, i fattori genetici e demografici e le malattie (Fagiolino et al., 2014), e questo potrebbe avvenire anche in modo specifico per il sesso-genere (Franconi et al., 2014). Tuttavia, il sesso-genere non influenza la PK di tutti i farmaci, e molte differenze PK sono inferiori al 40% (Copeland et al., 2011).

Attualmente, durante il processo di sviluppo del farmaco, l'analisi PK/PD viene spesso eseguita durante le fasi 2 o 3, o anche al loro completamento (Keitt et al., 2003); sarà rilevante per evitare che lo sviluppo del farmaco entri nelle prove di fase 2 e 3 senza la necessaria PK. In seguito, si potrebbero valutare i dati di circa nove donne, usando metodi di analisi bayesiana. Se i dati delle donne e degli uomini sono simili, si potrebbe supporre l'assenza di PK significative, e i ricercatori potrebbero entrare nelle prove di fase 2 e 3 usando la stessa dose sia negli uomini che nelle donne, o usando una dose di farmaco normalizzata per il peso corporeo, l'indice massimo corporeo o la superficie corporea (Keitt et al., 2003). Se i dati divergono tra uomini e donne, potrebbe essere necessario un ulteriore studio su circa 19 donne per determinare il dosaggio appropriato per le donne (Keitt et al., 2003). Sarebbe opportuno eseguire la PK durante la fase 2, con l'individuazione della dose negli uomini e nelle donne considerando l'età fertile e non fertile, almeno per le donne.

Le donne non sono fertili nell'età post-menopausale, e le malattie aumentano drammaticamente in questa età; quindi, escludere le donne in menopausa non ha molto senso. L'uso di un approccio farmacocinetico basato sulla fisiologia (PBPK) può facilitare l'indagine della SGD prevedendo le differenze biologiche in tutti i parametri PK (Elahi et al., 2016). Tuttavia, la PBPK può non rilevare l'effetto di genere. La definizione di regimi di dosaggio appropriati richiede la conoscenza della PK nella popolazione di destinazione.

2.7. REGOLA 7: L'ESCLUSIONE DELLE DONNE IN ETÀ FERTILE NON PERMETTE UNA TERAPIA FARMACOLOGICA APPROPRIATA

Il reclutamento di donne in età fertile negli RCT comporta questioni etiche delicate, come l'uso della contraccezione. La contraccezione è solitamente richiesta per evitare danni al feto, ma le pratiche contraccettive sono molto variabili (come la loro gestione). Tuttavia, la questione è molto difficile, poiché le linee guida normative internazionali sui requisiti di controllo delle nascite in RCT non sono armonizzate (Stewart et al., 2016), e dipende anche dalle credenze religiose della singola donna e/o della sua famiglia, che deve avere la possibilità di scegliere metodi anticoncezionali (Arousell et al., 2016). L'uso di un solo tipo di contraccezione (o dello stesso contraccettivo orale) aumenterebbe il rigore scientifico della sperimentazione, anche se l'assunzione di ormoni esogeni potrebbe introdurre più fattori di confusione.

La contraccezione ormonale (HC [Hormonal Contraception]) può avere effetti diversi rispetto ai metodi di barriera. L'HC influenza molte variabili di chimica clinica e fisiologia, così come la metilazione del DNA, la funzione endoteliale, la funzione dei macrofagi e le risposte immunitarie, il che compromette gli studi che dovrebbero rappresentare tutte le donne (Campesi et al., 2012). Infine, un singolo OC può avere effetti diversi. Per esempio, l'uso di progestinici androgeni e non androgeni può influenzare in modo diverso i parametri ematici, biochimici

(compresa la metilazione del DNA) e macrofagi (compresa l'espressione e l'attività dei recettori estrogenici) (Campesi et al., 2012; Rauschert et al., 2017).

I cambiamenti indotti da OC possono influenzare sia la PK che la PD (Government of Canada, 2013). Inoltre, OC può produrre ADR che possono alterare la compliance del paziente e l'aderenza al trattamento di prova e può, anche, interagire con il farmaco di prova. In particolare, l'efficacia della OC può essere ridotta dal farmaco in esame e, viceversa, l'efficacia e il profilo di sicurezza del farmaco in esame possono essere alterati dalla OC (Franconi et al., 2007). Pertanto, il rischio specifico di un singolo studio relativo a una gravidanza reale o potenziale dovrebbe essere attentamente considerato per uomini e donne sulla base di dati scientifici.

Il consenso informato, compreso quello dei genitori (se possibile), dovrebbe essere preparato con cura e dovrebbe offrire l'opportunità di prendere coscienza delle questioni legate al controllo delle nascite specifico. L'anticipazione della tossicologia riproduttiva (che potrebbe non essere completata prima dell'inizio della fase 3) e degli studi di sviluppo pre e post-natale, che vengono completati anche più tardi (Institute of Medicine, 2011), potrebbe incoraggiare il reclutamento di donne in età fertile. Se la molecola studiata ha effetti teratogeni in uno studio su animali o in un trial di fase iniziale, le partecipanti dovrebbero evitare di rimanere incinte durante lo studio.

Secondo l'American College of Obstetricians and Gynecologists (2019), il requisito della contraccezione dovrebbe essere adattato al progetto di studio specifico e dovrebbe essere basato sui rischi effettivi per la gravidanza del singolo partecipante alla ricerca.

2.8. REGOLA 8: STUDI CLINICLIN GRAVIDANZA E ALI ATTAMENTO

A causa delle preoccupazioni sulla sicurezza del feto, solo pochi farmaci sono stati testati in gravidanza. La FDA ha incoraggiato gli studi clinici in donne incinte, prestando attenzione al potenziale rischio fetale solo più di recente (FDA, 2013; FDA,

2018). Il reclutamento di donne incinte ha avuto un certo successo, considerando che, tra il 2009 e il 2011, Endicott e Haas hanno identificato 264 studi farmacologici che avevano reclutato donne incinte, compresi 23 studi PK e 130 studi controllati con placebo (Endicott et al., 2012). Tuttavia, le donne incinte reclutate rappresentavano l'1,29% del totale degli studi registrati dagli anni '60 al 2013, e molti di essi (97,7%) non avevano informazioni sufficienti per determinare il rischio teratogeno (Illamola et al., 2018). Nel 2005, l'Agenzia Europea del Farmaco ha riconosciuto la necessità di maggiori informazioni sui farmaci in gravidanza e ha proposto una sorveglianza attiva post-autorizzazione di farmaci nuovi o vecchi (Macklin et al., 2010). Di solito, il monitoraggio post-marketing utilizza meccanismi passivi per rilevare le ADR e questo presenta alcune limitazioni, che possono essere ridotte se i registri di gravidanza sono studi prospettici. I registri hanno anche il vantaggio di superare le questioni etiche, anche se presentano ancora alcune limitazioni (carenze nella partecipazione, falsi positivi negli esiti, bias di selezione e perdita di pazienti nel follow-up) (Illamola et al., 2018). Nel 2009, la FDA ha intrapreso uno studio sistematico sugli esiti dell'uso di farmaci da prescrizione nelle donne in gravidanza (Macklin et al., 2010)

È evidente che testare i farmaci durante la gravidanza rappresenta una sfida a causa della presenza di molti fattori (compresi quelli etici) e la riluttanza ad esporre il feto ai farmaci; anche se, ci sono prove che le donne incinte stanno mostrando una crescente disponibilità a partecipare alla ricerca sui farmaci (Rodger et al., 2003). La difficoltà di includere donne incinte e che allattano in RCT potrebbe essere aiutata con l'uso di big data, raccolti attraverso sistemi medici elettronici, che di solito si riferiscono alla pratica clinica quotidiana di routine. L'uso dei big data è di valore ma non ha il rigore scientifico degli RCT (Illamola et al., 2018).

e nel 2018, la FDA (2018) ha preparato una guida per l'industria per l'inclusione delle donne in gravidanza negli studi clinici.

Certamente, le donne e gli operatori sanitari hanno bisogno di maggiori informazioni sugli effetti dei farmaci quando vengono usati in gravidanza e allattamento. Si tratta di una questione

di salute pubblica poiché: 1) c'è un uso diffuso di farmaci da prescrizione durante la gravidanza e almeno il 50% delle donne incinte usa uno o più farmaci da banco durante la gravidanza (Illamola et al., 2018 e i riferimenti all'interno); 2) molte donne hanno problemi medici quando rimangono incinte o si ammalano durante la gravidanza. L'età è di particolare importanza, almeno nei paesi sviluppati, perché l'età della gravidanza sta gradualmente aumentando (Ventura et al., 2012) e, con l'età, la prevalenza delle malattie aumenta drammaticamente (Yogev et al., 2010). In particolare la riluttanza del fornitore di cure e della paziente a trattare le condizioni mediche può portare al paradosso di aumentare il danno relativo per la donna e il feto rispetto a quello che si sarebbe avuto con un trattamento; 3) solo raramente i farmaci sono stati studiati formalmente e in modo adeguato durante la gravidanza (Illamola et al. 2018 e i riferimenti all'interno); 4) il corpo della donna cambia durante la gravidanza (Tabella 2), coinvolgendo quasi tutti gli organi e sistemi, che possono indurre profonde alterazioni nella PD e PK

Inoltre, sia la placenta che il feto possono contribuire alla PK del farmaco (Koren et al., 2018); tuttavia, i loro effetti sono piccoli se confrontati con quelli materni sul farmaco. È importante notare che i cambiamenti del corpo dipendono dai tempi della gravidanza (Feghali et al., 2015), e alcuni database sulla gravidanza suggeriscono che gli effetti teratogeni dei farmaci, come l'acido valproico, la carbamazepina, il fenobarbital, la lamotrigina, il topiramato e il litio, possono dipendere dal dosaggio (Feghali et al., 2015). Le considerazioni di cui sopra possono portare a specifici schemi di dosaggio, non solo in gravidanza, ma in momenti specifici durante la gravidanza (Illamola et al., 2018 e i riferimenti all'interno).

di molti farmaci (Feghali et al., 2015), con un impatto sui livelli

terapeutici (Koren et al., 2018).

L'esclusione delle donne in gravidanza e in allattamento negli RCT impedisce di scoprire di più sul funzionamento dei farmaci nelle donne in gravidanza e le complicazioni, che potrebbero non essere note al momento dell'approvazione del farmaco (Gee et al., 2014). Anche dopo i drammatici esempi del dietilstilbestrolo e della talidomide, a nostro parere, è urgente aumentare le conoscenze sugli effetti dei farmaci nelle donne in gravidanza attraverso team di ricerca multidisciplinari (ostetrici, farmacologi, e così via); inoltre, bisognerebbe considerare il sesso-genere del feto. Come sostenuto dalla FDA, per includere donne incinte in RCT è necessario tenere a mente che ci sono molti fattori confondenti materni e infantili (Kallen et al., 2012). Tra i confondenti infantili, è necessario ricordare il sesso-genere del feto [(National Institutes of Health, 2015). Per esempio, la meclozina materna riduce il rischio di sublussazione dell'anca nelle ragazze, ma non (o almeno meno) nei ragazzi (Kallen et al., 2012). Tra i confondenti materni, ricordiamo anche l'età, l'uso di alcol, l'indice di massa corporea, lo status socioeconomico, e così via. Lo status socio-economico potrebbe essere più rilevante nelle

Includere le donne in gravidanza e in allattamento negli RCT richiede la comprensione delle differenze nella PK e, come già detto, sarebbe un vantaggio condurre in anticipo degli studi di tossicologia riproduttiva e degli studi di sviluppo pre e post-natale (Institute of Medicine, 2011). La costruzione di un modello PK-PD, misurando i livelli dei farmaci in parallelo con gli effetti dei farmaci, aiuterebbe a raggiungere decisioni basate sull'evidenza per programmare le dosi durante la gestazione (Elahi et al., 2016). Alcuni di questi modelli sono ora disponibili (Ke et al., 2013), ma non comprendono considerazioni di genere.

società con grandi differenze socio-economiche che alle società

benestanti (Kallen et al., 2012).

Comunque, delle gravi ADR acute da farmaci nel latte materno sembrano essere poco comuni. La misurazione delle concentrazioni dei farmaci nell'uomo rimane lo standard. I nuovi requisiti della FDA dovrebbero migliorare l'uso dei farmaci nelle madri che allattano (Anderson et al., 2018, e i riferimenti qui contenuti).

Infine, un punto importante da affrontare è la durata del follow-up per i neonati nati da donne in gravidanza e allattamento reclutate in studi clinici in considerazione delle modifiche epige-

INDICE PARTE III. Uno squardo in avanti: valorizzare la medicina di genere, dalla diagnosi al trattamento

netiche che alcuni farmaci possono aver indotto e che le modifiche epigenetiche indotte dai farmaci possono essere influenzate dal sesso-genere (Legato et al., 2016).

2.9. REGOLA 9: ESSERE CONSAPEVOLI DELL'INFLUENZA DEL SESSO-GENERE SUI BIOMARCATORI

L'efficacia dei farmaci dovrebbe essere testata in studi che valutano i risultati finali rilevanti per il paziente. L'accesso al mercato è spesso basato su punti d'arrivo surrogati che usano biomarcatori, che sostituiscono e predicono i risultati rilevanti per il paziente non disponibili nel momento in cui il nuovo composto viene messo sul mercato (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). I biomarcatori possono misurare e valutare oggettivamente i processi fisiologici e patologici, permettendo una stima della risposta del paziente a terapie specifiche.

Inoltre, sono ampiamente utilizzati come punti d'arrivo primari in RCT. Per esempio, il colesterolo, l'HbA1C e la carica virale per il virus dell'immunodeficienza umana sono ampiamente utilizzati come punti d'arrivo per ottenere l'approvazione normativa per le malattie cardiovascolari, il diabete e la sindrome da immunodeficienza acquisita (Institute of Medicine, 2010). I biomarcatori possono mancare di riproducibilità, potenzialmente a causa delle variazioni indotte da fattori biologici e di stile di vita, che non sono presi in considerazione nel disegno dello studio e nell'analisi statistica (Pusztai et al., 2013).

I livelli di biomarcatori umani sono influenzati da numerosi fattori, come il tempo di campionamento e di conservazione, l'assunzione di cibo prima del campionamento, le maniere, l'età, lo stato di fumatore, la posizione geografica, il clima, il sessogenere, e così via (Das et al., 2014; Franconi et al., 2017, e letteratura citata). Nei fluidi biologici, i livelli di numerose molecole (Tabella 1) mostrano differenze significative tra uomini e donne Lew et al., 2017; Ruoppolo et al., 2014; Auro et al., 2014; Ramsey et al., 2016; Magnussen et al., 2017; Morera-Fumero, et al., 2018; Cain et al., 2017; Mittelstrass et al., 2011; Ruoppolo et al., 2015; Ishikawa et al., 2014; Rist et al., 2017; Trabado et al., 2017).

I biomarcatori sono anche influenzati dallo stato ormonale, il che rende importante identificare le donne nelle fasi follicolare o luteale del ciclo mestruale, le utilizzatrici di OC e le donne in post-menopausa (Franconi et al., 2017). Inoltre, gli ormoni esogeni (HRT e OC) influenzano i biomarcatori (Ruoppolo et al., 2014; Ramsey et al., 2016). Un recente lavoro, che ha misurato 171 proteine sieriche e piccole molecole, ha mostrato che 96 molecole variavano con il sesso e che 66 molecole variavano tra utilizzatrici di OC, femmine in post-menopausa e durante il ciclo mestruale (Ramsey et al., 2016). Quest'ultimo aspetto potrebbe avere una maggiore rilevanza negli RCT, laddove le donne in età fertile usano gli OC per il controllo delle nascite.

La dimensione e la composizione corporea, che differiscono tra uomini e donne [...] hanno un impatto sui biomarcatori, attenuando o addirittura invertendo completamente le associazioni sesso-genere dopo aver aggiustato per queste variabili [Lew et al., 2017; Campesi et al., 2016; Ruoppolo et al., 2015).

Come già detto, i livelli dei biomarcatori variano durante il giorno. In particolare, la sopravvivenza negli uomini con cancro colorettale metastatico è prolungata di 3,3 mesi con la cronosomministrazione di oxaliplatino, 5-fluorouracile e leucovorina, rispetto alla somministrazione convenzionale (Innominato et al., 2014). Inoltre, il cronotipo umano dipende dall'età. Considerando che i biomarcatori individuali basali possono essere influenzati dal sesso-genere, suggeriamo che il/i biomarcatore/i selezionato/i dovrebbe/dovrebbero essere analizzato/i, in anticipo, in entrambi i sessi-generi, per prevenire risultati falso-positivi o negativi quando usato come criteri di selezione e/o punti d'arrivo in RCT.

2.10. REGOLA 10: LA MANCATA RILEVAZIONE DI SGD DEVE ESSERE SEGNALATO

Anche se le SGD non sono presenti dopo l'analisi sesso-genere, chi conduce i trial e i ricercatori dovrebbero comunque

segnalare l'assenza di SGD come un'informazione scientifica critica e rilevante.

2.11. REGOLA 11: I COMITATI ETICI DEVONO METTERE GLI OCCHIALI DEL SESSO E DEL GENERE

I comitati etici di ricerca assicurano che i partecipanti siano protetti dai danni, ma dovrebbero anche avere un ruolo nella crescita dell'attenzione verso il sesso-genere nel valutare se è necessaria un'equa rappresentanza tra i due sessi. Per ottenere questo risultato, è importante migliorare le conoscenze dei membri dei comitati etici su come le questioni sesso-genere possono essere incluse nella progettazione e nella conduzione degli studi clinici e nella valutazione etica dei protocolli di studio. Tra i componenti dei comitati etici, la presenza di esperti di genere con competenze culturali dovrebbe essere obbligatoria per garantire che gli studi siano stati progettati in modo da considerare tutti gli individui che devono essere trattati.

2.12. REGOLA 12: LA CREAZIONE DELL'ALLEANZA DI GENERE

Per l'inclusione delle donne potrebbe essere necessario un gran numero di soggetti, perché i campioni piccoli non saranno sufficientemente variegati per rilevare gli effetti di interazione (Salvatore et al., 2017). Soprattutto, c'è l'opportunità di reclutare donne e uomini separatamente, in modo che l'intervento dello studio possa essere esaminato sia all'interno che attraverso questi gruppi e per valutare le interazioni dei determinanti sociali con altre variabili, per aumentare la precisione e la significatività (Kreatsoulas et al., 2009).

È chiaro che l'inclusione delle donne negli RCT aumenta la complessità, il tempo di ricerca, il costo e lo spazio utilizzato per la ricerca. Tuttavia, queste non sono ragioni valide per evitare la maggiore inclusione delle donne (Mazure et al., 2015), poiché solo con la loro inclusione è possibile offrire cure più appropriate e ridurre i costi individuali e sociali. Quindi, è il momento di

sostenere che gli SGD non sono "sì" o "no", ma che stanno tra il sì e il no (Maney, 2016).

È evidente che la ricerca biomedica sensibile al genere richiede un'alleanza tra l'industria farmaceutica, le autorità di regolamentazione, il sistema sanitario e i fornitori, i ricercatori e i pazienti. In questa alleanza, le riviste scientifiche giocano un ruolo cruciale, perché dovrebbero richiedere l'analisi sesso-genere dei risultati, al fine di evitare che le scoperte scientifiche continuino ad essere ostacolate dalla sotto-indagine e dalla sotto-dichiarazione del sesso-genere nella ricerca pre-clinica e clinica. A nostro parere, dovrebbe essere richiesta un'analisi pre-pianificata dei risultati e una potenza statistica sufficiente per il sesso-genere.

Pertanto, è urgente sviluppare un sistema integrativo per condurre la ricerca all'interno di questi scenari complessi, che dovrebbe comprendere diverse competenze e diversi sessi-generi nel team che progetta il protocollo di studio (Franconi et al., 2015, e i riferimenti qui contenuti). [...]

BIBLIOGRAFIA

1 – DIFFERENZE DI SESSO E GENERE NEI DISTURBI LEGATI AL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Accolla E., Caputo E., Cogiamanian F. et al., (2007), "Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation," Movement Disorders, vol.22, no.8, pp. 1150–1156.

Ader D. N., South-Paul J., Adera T., and Deuster P.A., (2001), "Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors," Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology, vol.22, no.2, pp.71–76.

Alqudah A. F., Hirsh A.T., Stutts L.A., Scipio C.D., and Robinson M. E., (2010), "Sex and race differences in rating others' pain, pain-related negative mood, pain coping, and recommending medical help," Journal of Cyber Therapy and Rehabilitation, vol. 3, no.1, pp.63–70.

Altemus M., Sarvaiya N., and Epperson C. N., (2014) "Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives," Frontiers in Neuroendocrinology, vol.35, no.3, pp. 320–330.

Alves G., Muller B., Herlofsonetal K., (2009) "Incidence of Parkinson's disease in Norway: The Norwegian ParkWest study," Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, vol.80, no.8, pp. 851857.

Anderson G. L., Limacher M., Assaf A. R. et al., (2004) "Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial," Journal of the American Medical Association, vol. 291, no.14, pp.1701–1712.

Baba Y., Putzke J. D., Whaley N. R., Wszolek Z. K. and Uitti R. J., (2005) "Gender and the Parkinson's disease phenotype," Journal of Neurology, vol.252, no.10, pp. 1201–1205.

Bangasser D. A. and Valentino R. J., (2014) "Sex differences in stressrelated psychiatric disorders: neurobiological perspectives," Frontiers in Neuroendocrinology, vol.35, no.3, pp.303–319.

Barnabe C., Bessette L., Flanagan C. et al., (2012) "Sex differences in pain scores and localization in inflammatory arthritis: a systematic review and metaanalysis," The Journal of Rheumatology, vol. 39, no.6, pp.1221–1230.

Baron-Cohen S. and Wheelwright S., (2004) "The empathy quotient: an investigation of adults with asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences," Journal of Autism and Developmental Disorders, vol.34, no.2, pp.163-175.

Baron-Cohen S., (2002) "The extreme male brain theory of autism," Trends in Cognitive Sciences, vol.6, no.6, pp.248-254.

Baron-Cohen S., Richler J., and Bisarya D., (2003) "The systemizing quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high-functioning autism, and normal sex differences," Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, vol.358, no.1430, pp.361-374.

Baron-Cohen S., Lombardo M. V., Auyeung B., Ashwin E., Chakrabarti B., and Knickmeyer R., (2011) "Why are autism spectrum conditions more prevalent in males?" PLoS Biology, vol.9, no. 6, Article ID e1001081.

Baron-Cohen S., Cassidy S., Auyeung B. et al., (2014) "Attenuation of typical sex differences in 800 adults with autism vs. 3,900 controls," PLoS ONE, vol.9, no.7, Article ID e102251.

Bartley E. J. and Fillingim R. B., (2013) "Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings," British Journal of Anaesthesia, vol. 111, no. 1, pp. 52-58.

Beery A. K. and Zucker I., (2011) "Sex bias in neuroscience and biomedical research," Neuroscience and Biobehavioral Reviews, vol.35,no.3,pp.565-572.

Benedetti M. D., Maraganore D. M., Bower J. H. et al., (2001) "Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study," Movement Disorders, vol.16, no.5, pp. 830–837.

Bernardes S. F., Keogh E., and Lima M. L., (2008) "Bridging the gap between pain and gender research: a selective literature review," European Journal of Pain, vol.12, no.4, pp.427-440.

Bove R. and Chitnis T., (2014) "The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis," Multiple Sclerosis Journal, vol.20, no.5, pp.520-526.

Brydges N. M., Holmes M. C., Harris A. P., Cardinal R. N., and Hall J., (2015) "Early life stress produces compulsive-like, but not impulsive, behavior in females," Behavioral Neuroscience, vol. 129, no. 3, pp. 300–308.

Cahill L., (2005) "His brain, her brain," Scientific American, vol.292, no. 5, pp. 40-47.

Cairns B. E. and Gazerani P., (2009) "Sex-related differences in pain," Maturitas, vol. 63, no. 4, pp. 292-296.

Callahan M. J., Lipinski W.J., Bian F., Durham R.A., Pack A. and Walker L.C., (2001) "Augmented senile plaque load in aged female ⊩amyloid precursor protein-transgenic mice," The American Journal of Pathology, vol.158, no.3, pp.1173–1177.

Carlson C., Dugan P., Kirsch H.E., and Friedman D., (2014) "Sex differences in seizure types and symptoms," Epilepsy and Behavior, vol. 41, pp. 103–108.

Carter C. L., Resnick E.M., Mallampalli M., and Kalbarczyk A., (2012) "Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research," Journal of Women's Health, vol.21, no. 10, pp. 1018–1023.

Chang K.Y., Tsou M.Y., Chan K.H., Sung C.S., and Chang W.K., (2006) "Factors affecting patient-controlled analgesia requirements," Journal of the Formosan Medical Association, vol.105, no.11, pp.918–925.

Cherrier M. M., Matsumoto A.M., Amoryetal J.K., (2005) "Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment," Neurology, vol.64, no.12, pp. 2063–2068.

Chitnis T., (2013) "Role of puberty in multiple sclerosis risk and course," Clinical Immunology, vol.149, no.2, pp.192–200.

Christensen J., Kjeldsen M.J., Andersen H., Friis M.L., and Sidenius P., (2005) "Gender differences in epilepsy," Epilepsia, vol.46, no. 6, pp. 956-960.

Cima V., Logroscino G., D'Ascenzo C. et al., (2009) "Epidemiology of ALS in Padova district, Italy, from 1992 to 2005," European Journal of Neurology, vol.16, no.8, pp. 920–924.

Coeytaux A., Jallon P., Galobardes B., and Morabia A., (2000) "Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR)," Neurology, vol.55, no.5, pp.693–697.

Confavreux C., Hutchinson M., Hours M.M., Cortinovis Tourniaire P., and Moreau T., (1998) "Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group," The New England Journal of Medicine, vol.339, no.5, pp.285 291.

Cordell W. H., Keene K. K., Giles B. K., Jones J. B., Jones J. H., and Brizendine E.J., (2002) "The high prevalence of pain in emergency medical care," The American Journal of Emergency Medicine, vol. 20, no.3, pp.165–169.

Craft R. M., (2007) "Modulation of pain by estrogens," Pain, vol.132, no. 1, pp. S3-S12.

Craft R. M., Mogil J.S., and Aloisi A.M., (2004) "Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones," European Journal of Pain, vol.8, no.5, pp.397-411.

Crane N. A., Langenecker S.A., and Mermelstein R.J., (2015) "Gender differences in the associations among marijuana use, cigarette use, and symptoms of depression during adolescence and young adulthood," Addictive Behaviors, vol.49, pp.33–39.

Cui J., Shen Y., and Li R., (2013) "Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain," Trends in Molecular Medicine, vol.19, no.3, pp. 197–209.

Davies W., (2014) "Sex differences in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: candidate genetic and endocrine mechanisms," Frontiers in Neuroendocrinology, vol.35, no.3, pp.331–346.

Delforterie M. J., Creemers H. E., Agrawal A., Lynskey M. T., Jak S., and Huizink A.C., (2015) "The influence of age and gender on the likelihood of endorsing cannabis abuse/dependence criteria," Addictive Behaviors, vol.42, pp.172–175.

Diagan M., Bhalla D., Ngoungou E., and Preux P.M., (2010) "Epidemiology of epilepsies in resource-poor countries," in Atlas of Epilepsies, S. R. Benbadis, R. G. Beran, A. T. Berg et al., Eds., pp. 57–63, Springer, London, UK.

Doraiswamy P. M., Bieber F., Kaiser L., Krishnan K.R., Reuning-Scherer J., and Gulanski B., (1997) "The Alzheimer's disease assessment scale: patterns and predictors of baseline cognitive performance in multicenter Alzheimer's disease trials," Neurology, vol.48, no.6, pp.1511–1517.

Dye R. V., Miller K.J., Singer E.J., and Levine A.J., (2012) "Hormone replacement therapy and risk for neurodegenerative diseases," International Journal of Alzheimer's Disease, vol.2012, ArticleID 258454, 18 pages.

Edwards R. R., Augustson E., and Fillingim R., (2003) "Differential relationships between anxiety and treatment-associated pain reduction among male and female chronic pain patients," Clinical Journal of Pain, vol.19, no.4, pp.208–216.

Ehrt U., Brønnick K., De Deyn P.P. et al., (2007) "Subthreshold depression in patients with Parkinson's disease and dementia—clinical and demographic correlates," International Journal of Geriatric Psychiatry, vol.22, no.10, pp. 980–985.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), (2005) Differences in Patterns of Drug Use Between Women and Men.

Evans-Polce R. J., Vasilenko S.A., and Lanza S.T., (2015) "Changes in gender and racial/ethnic disparities in rates of cigarette use, regular heavy episodic drinking, and marijuana use: ages 14 to 32," Addictive Behaviors, vol.41, pp.218-222.

Fattore L., Melis M., Fadda P., and Fratta W., (2014) "Sex differences in addictive disorders," Frontiers in Neuroendocrinology, vol.35, no. 3, pp. 272-284.

Fernandez H. H. and Lapane K.L., (2002) "Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease," Medical Science Monitor, vol.8, no.4, pp. CR241 CR246.

Fernandez-Guasti A., Fiedler J.L., Herrera L., and Handa R.J., (2012) "Sex, stress, and mood disorders: at the intersection of adrenal and gonadal hormones," Hormone and Metabolic Research, vol. 44, no. 8, pp. 607–618.

Fillingim R. B., King C.D., Ribeiro-Dasilva M.C., Rahim Williams B., and Riley J.L. III, (2009) "Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings," Journal of Pain, vol. 10, no. 5, pp. 447-485.

Fillingim R. B., Doleys D.M., Edwards R.R., and Lowery D., (2003) "Clinical characteristics of chronic back pain as a function of gender and oral opioid use," Spine, vol.28, no.2, pp.143-150.

Fillingim R. B., Kaplan L., Staud R. et al., (2005) "The A118G single nucleotide polymorphism of the Lopioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans," Journal of Pain, vol.6, no.3, pp.159-167.

Fillingim R. B., Ness T.J., Glover T.L. et al., (2005) "Morphine responses and experimental pain: sex differences in side effects and cardiovascular responses but not analgesia," The Journal of Pain, vol.6, no.2, pp.116-124.

Fine C., (2010) Delusions of Gender: The Real Science behind SexDifferences, Icon Books, London, UK.

Frazier T. W., Georgiades S., Bishop S.L., and Hardan A.Y., (2014) "Behavioral and cognitive characteristics of females and males with autism in the simons simplex collection," Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, vol.53, no. 3, pp. 329–340.

Furst D. M. and Germone F., (1993) "Negative addiction in male and female runners and exercisers," Perceptual and Motor Skills,vol. 77, no. 1, pp. 192-194.

Galvin J. E., Pollack J., and Morris J.C., (2006) "Clinical phenotype of Parkinson disease dementia," Neurology, vol.67, no.9, pp. 1605-1611.

Gibson P. A., Baker E.H., and Milner A.N., (2016) "The role of sex, gender, and education on depressive symptoms among young adults in the United States," Journal of Affective Disorders, vol. 189, pp. 306–313.

Gillies G. E., Pienaar I.S., and Vohra S., (2014) "Sex differences in Parkinson's disease," Frontiers in Neuroendocrinology, vol.35, no. 3, pp. 370-384.

Goddard L., Dritschel B., and Howlin P., (2014) "A preliminary study of gender differences in autobiographical memory in children with an autism spectrum disorder," Journal of Autism and Developmental Disorders, vol.44, no.9, pp. 2087-2095.

Greenberg J. L., Lewis S.E., and Dodd D.K., (1999) "Overlapping addictions and self-esteem among college men and women," Addictive Behaviors, vol.24, no.4, pp.565-571.

Haaxma C. A., Bloem B.R., Borm G.F. et al., (2007) "Gender differences in Parkinson's disease," Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, vol. 78, no. 8, pp. 819-824.

Hariz G.-M., Lindberg M., Hariz M.I., and Bergenheim A.T., (2003) "Gender differences in disability and health-related quality of life in patients with Parkinson's disease treated with stereotactic surgery," Acta Neurologica Scandinavica, vol.108, no.1, pp.2837.

Hauser W. A., (1997) "Incidence and prevalence," in Epilepsy: A Comprehensive Textbook, J. Engeland T. A. Pedley, Eds., pp.4759, Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa, USA.

Hauser W. A., Annegers J.F., and Kurland L.T., (1993) "Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984," Epilepsia, vol.34, no.3, pp.453-468.

Henderson V. W. and Buckwalter J.G., (1994) "Cognitive deficits of men and women with Alzheimer's disease," Neurology, vol.44, no. 1, pp. 90-96.

Henderson V. W., Paganini-Hill A., Emanuel C.K., Dunn M.E., and Buckwalter J.G., (1994) "Estrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects," Archives of Neurology, vol.51, no. 9, pp. 896–900.

Hesdorffer D. C., Logroscino G., Cascino G., Annegers J. F. and Hauser W.A., (1998) "Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984," Neurology, vol.50, no.3, pp.735–741.

Hirsh A. T., George S. Z. and Robinson M. E., (2009) "Pain assessment and treatment disparities: a virtual human technology investigation," Pain, vol.143, no.1-2, pp.106-113.

Horiuchi F., Oka Y., Uno H. et al., (2014) "Age-and sex-related emotional and behavioral problems in children with autism spectrum disorders: comparison with control children," Psychiatry and Clinical Neurosciences, vol.68, no.7, pp. 542-550.

Horwitz A. V. and White H. R., (1987) "Gender role orientations and styles of pathology among adolescents," Journal of Health and Social Behavior, vol. 28, no. 2, pp. 158-170.

Hsia I., Langer R. D., Manson J. E. et al., (2006) "Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Womens Health initiative," Archives of Internal Medicine, vol.166, no.3, pp.357 365.

Huerta-Franco M. R. and Malacara J. M., (1993) "Association of physical and emotional symptoms with the menstrual cycle and life-style," Journal of Reproductive Medicine, vol.38, no.6, pp. 448-454.

Hurley R. W. and Adams M. C. B., (2008) "Sex, gender, and pain: an overview of a complex field," Anesthesia and Analgesia, vol.107, no. 1, pp. 309-317.

Husky M. M., Michel G., Richard J.-B., Guignard R., and Beck F., (2015) "Gender differences in the associations of gambling activities and suicidal behaviors with problem gambling in a nationally representative French sample," Addictive Behaviors, vol.45, pp. 45-50.

Johansson A. and Götestam K. G., (2004) "Internet addiction: characteristics of a questionnaire and prevalence in Norwegian youth (12-18 years)," Scandinavian Journal of Psychology, vol.45, no.3, pp. 223–229.

Keefe F. J., Brown G. K., Wallston K. A., and Caldwell D. S., (1989) "Coping with rheumatoid arthritis pain: catastrophizing as a maladaptive strategy," Pain, vol.37, no.1, pp.51-56.

Keefe F. J., Lefebvre J. C., Egert J. R., Affleck G., Sullivan M. J., and Caldwell D. S., (2000) "The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: The role of catastrophizing," Pain, vol.87, no.3, pp.325-334.

Kenny A. M., Fabregas G., Song C., Biskup B., and Bellantonio S., (2004) "Effects of testosterone on behavior, depression, and cognitive function in older men with mild cognitive loss," The Journals of Gerontology-Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, vol.59, no.1, pp.75–78.

Keogh E. and Eccleston C., (2006) "Sex differences in adolescent chronic pain and pain-related coping," Pain, vol.123, no.3, pp. 275-284.

Keogh E. and Herdenfeldt M., (2002) "Gender, coping and the perception of pain," Pain, vol.97, no.3, pp.195-201.

Keogh E., Bond F. W., Hanmer R., and Tilston J., (2005) "Comparing acceptance and control-based coping instructions on the cold pressor pain experiences of healthy men and women," European Journal of Pain, vol. 9, no. 5, pp. 591-598.

Keogh E., McCracken L. M., and Eccleston C., (2005) "Do men and women differ in their response to interdisciplinary chronic pain management?" Pain, vol.114, no.1-2, pp.37-46.

Kessler R. C., (2003) "Epidemiology of women and depression," Journal of Affective Disorders, vol.74, no.1, pp. 5-13.

Kieburtz K. and Wunderle K. B., (2013) "Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors," Movement Disorders, vol.28, no. 1, pp. 8-13.

Kim Y. S., Leventhal B. L., Koh Y.-J. et al., (2011) "Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample," American Journal of Psychiatry, vol.168, no.9, pp.904-912.

Ko C.-H., Liu G.-C., Yen J.-Y., Yen C.-F., Chen C.-S., and Lin W.C., (2013) "The brain activations for both cue-induced gaming urge and smoking craving among subjects comorbid with Internet gaming addiction and nicotine dependence," Journal of Psychiatric Research, vol. 47, no. 4, pp. 486–493.

Kornstein S. G., Schatzberg A. F., Thase M. E. et al., (2000) "Gender differences in chronic major and double depression," Journal of Affective Disorders, vol.60, no.1, pp.1-11.

Kotsopoulos I. A. W., van Merode T., Kessels F. G. H., De Krom M. C. T. F. M., and Knottnerus J. A., (2002) "Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures," Epilepsia, vol. 43, no. 11, pp. 1402-1409.

Kowal S. L., Dall T. M., Chakrabarti R., Storm M. V., and Jain A., (2013) "The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States," Movement Disorders, vol. 28, no. 3, pp. 311–318.

Krementsov D. N., Noubade R., Dragon J. A., Otsu K., Rincon M., and Teuscher C., (2014) "Sex-specific control of central nervous system autoimmunity by p38 mitogen-activated protein kinase signaling in myeloid cells," Annals of Neurology, vol.75, no.1, pp.50-66.

Lai M. C., Lombardo M. V., Ruigroketal A. N. V., (2012) "Cognition in males and females with autism: similarities and differences," PLoS ONE, vol.7, no.10, Article ID e47198.

LeResche L., Saunders K., Von Korff M. R., Barlow W., and Dworkin S. F., (1997) "Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain," Pain, vol.69, no.1-2, pp.153-160.

LeResche L., Mancl L., Sherman J. J., Gandara B., and Dworkin S. F., (2003) "Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle," Pain, vol.106, no.3, pp. 253–261.

Li R. and Singh M., (2014) "Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease," Frontiers in Neuroendocrinology, vol. 35, no.3, pp. 385-403.

Lu P. H., Masterman D. A., Mulnard R. et al., (2006) "Effects of testosterone on cognition and mood in male patients with mild Alzheimer disease and healthy elderly men," Archives of Neurology, vol.63, no.2, pp.177–185.

Lubomski M., Rushworth R. L., Lee W., Bertram K. L., and Williams D. R., (2014) "Sex differences in Parkinson's disease," Journal of Clinical Neuroscience, vol.21, no.9, pp. 1503–1506.

Lyons K. E., Hubble J. P., Tr¨oster A. I, Pahwa R., and Koller W. C., (1998) "Gender differences in Parkinson's disease," Clinical Neuropharmacology, vol. 21, no. 2, pp. 118–121.

MacLaren V. V. and Best L. A., (2010) "Multiple addictive behaviors in young adults: student norms for the Shorter PROMIS questionnaire," Addictive Behaviors, vol. 35, no. 3, pp. 252–255.

Martinez-Martin P., Pecurariu C. F., Odin P. et al., (2012) "Gender Related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease," Journal of Neurology, vol.259, no.8, pp. 1639–1647.

Mattila M. L., Kielinen M., Linna S. L. et al., (2011) "Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM5 draft criteria: an epidemiological study," Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, vol.50, no.6, pp. 583–592.

McAllister C., Long J., Bowers A. et al., (2010) "Genetic targeting aromatase in male amyloid precursor protein transgenic mice down-regulates Lescretase (BACE1) and prevents Alzheimerlike pathology and cognitive impairment," The Journal of Neuroscience, vol. 30, no. 21, pp. 7326–7334.

McCombe P. A. and Henderson R.D., (2010) "Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis," Gender Medicine, vol.7, no.6, pp. 557-570.

Meulemans S., P. Pribis, Grajales T., and Krivak G., (2014) "Gender differences in exercise dependence and eating disorders in young adults: a path analysis of a conceptual model," Nutrients, vol. 6, no. 11, pp. 4895–4905.

Miaskowski C., R. Gear W., and Levine J. D., (2000) "Sex-related differences in analgesic responses," in Sex, Gender, and Pain, R. B. Fillingim, Ed., pp. 209–230, IASP Press, Seattle, Wash, USA.

Mirowsky J. and Ross C.E., (2007) "Life course trajectories of perceived control and their relationship to education, "American Journal of Sociology, vol.112, no.5, pp. 1339-1382.

Mirowsky J. and Ross C.E., (1995) "Sex differences in distress: real or artifact?" American Sociological Review, vol.60, no.3, pp. 449-468.

Mogil J. S., (2000) "Interactions between sex and genotype in the mediation and modulation of nociception in rodents," in Sex, Gender, and Pain (Progress in Pain Research and management), R. B.Fillingim, Ed., vol. 17, pp. 25-40, IASP Press, Seattle, Wash, USA.

Mogil J. S., (2012) "Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon," Nature Reviews Neuroscience, vol.13, no.12, pp.859-866.

Mogil J. S., Wilson S.G., Chesler E.J. et al., (2003) "The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans," Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 100, no. 8, pp. 4867–4872.

Mulnard R. A., Cotman C.W., Kawas C. et al., (2000) "Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial," The Journal of the American Medical Association, vol.283, no.8, pp.1007 1015.

National Institute of Mental Health, (2011) "Sex differences in brain, behavior, mental health and mental disorders," Workshop. Bethesda, Md, USA, February 2011, http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/scientificmeetings/2011/sex-differences-inbrain-behavior-mental-health-and-mentaldisorders/index.shtml.

Ngo S. T., Steyn F.J., and McCombe P.A., (2014) "Gender differences in autoimmune disease," Frontiers in Neuroendocrinology, vol.35, no. 3, pp. 347-369.

Niesters M., Dahan A., Kest B. et al., (2010) "Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies," Pain, vol.151, no.1, pp.61-68.

Noble R. E., (2005) "Depression in women," Metabolism, vol. 54, no. 5, supplement 1, pp. 49-52.

Nolen-Hoeksema S., Wisco B.E., and Lyubomirsky S., (2008) "Rethinking rumination," Perspectives on Psychological Science, vol. 3, no. 5, pp. 400-424.

Nolen-Hoeksema S., Larson J., and Grayson C., (1999) "Explaining the gender difference in depressive symptoms," Journal of Personality and Social Psychology, vol.77, no.5, pp. 1061–1072.

North American Menopause Society, (2012) "The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society," Menopause, vol.19, no.3, pp.257-271.

Olsen M. B., Jacobsen L.M., Schistad E.I. et al., (2012) "Pain intensity the first year after lumbar disc herniation is associated with the A118G polymorphism in the opioid receptor mu 1 gene: evidence of a sex and genotype interaction," Journal of Neuroscience, vol.32, no.29, pp.9831-9834.

Paganini-Hill A. and Henderson V.W., (1994) "Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women," American Journal of Epidemiology, vol.140, no.3, pp.256-261.

Palacios N., Gao X., McCullough M.L. et al., (2012) "Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women," Movement Disorders, vol.27, no.10, pp. 1276–1282.

Palmieri A., Mento G., Calvo V. et al., (2015) "Female gender doubles executive dysfunction risk in ALS: a case-control study in 165 patients," Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, vol. 86, no.5, pp. 574–579.

Patel R., Biros M.H., Moore J., and Miner J.R., (2014) "Gender differences in patient-described pain, stress, and anxiety among patients undergoing treatment for painful conditions in the emergency department," Academic Emergency Medicine, vol.21, no. 12, pp. 1478–1484.

Pavon J. M., Whitson H.E., and Okun M.S., (2010) "Parkinson's disease in women: a call for improved clinical studies and for comparative effectiveness research," Maturitas, vol.65, no.4, pp. 352-358.

Payne S., (2006) The Health of Men and Women, Polity Press, Cambridge, UK.

Phukan J., Elamin M., Bedeetal. P., (2012) "The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study," Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, vol.83, no.1, pp. 102–108.

Phung T. K. T., Waltoft B.L., Laursen T.M. et al., (2010) "Hysterectomy, oophorectomy and risk of dementia: a nationwide historical cohort study," Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, vol. 30, no.1, pp.43-50.

Picillo M., Amboni M., Erro R. et al., (2013) "Gender differences in nonmotor symptoms in early, drug-naïve Parkinson's disease," Journal of Neurology, vol.260, no.11, pp. 2849-2855.

Pieh C., Altmeppen J., Neumeier S., Loew T., Angerer M., and Lahmann C., (2012) "Gender differences in outcomes of a multimodal pain management program," Pain, vol.153, no.1, pp.197-202.

Poli R. and Agrimi E., (2012) "Internet addiction disorder: prevalence in an Italian student population," Nordic Journal of Psychiatry, vol.66, no.1, pp.55–59.

Popat R. A., Van DenEeden S.K., Tanneretal C.M., (2005) "Effect of reproductive factors and postmenopausal hormone use on the risk of Parkinson disease," Neurology, vol.65, no.3, pp. 383–390.

Postorino V., Fatta L.M., De Peppo L. et al., (2015) "Longitudinal comparison between male and female preschool children with autism spectrum disorder," Journal of Autism and Developmental Disorders, vol.45, no.7, pp. 2046–2055.

Probst B. D., Lyons E., Leonard D., and Esposito T.J., (2005) "Factors affecting emergency department assessment and management of pain in children," Pediatric Emergency Care, vol.21, no.5, pp. 298–305.

Proust-Lima C., Amieva H., Letenneur L., Orgogozo J.M., Jacqmin-Gadda H., and Dartigues J.F., (2008) "Gender and education impact on brain aging: a general cognitive factor approach," Psychology and Aging, vol.23, no.3, pp.608–620.

Racine M., Tousignant-Laflamme Y., Kloda L.A., Dion D., Dupuis G., and Choinire M., (2012) "A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception—part 1: are there really differences between women and men!" Pain, vol.153, no.3, pp.602–618.

Racine M., Tousignant-Laflamme Y., Kloda L.A., Dion D., G.Dupuis, and Choinire M., (2012) "A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception—part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in womenandmen?" Pain, vol.153, no.3, pp.619–635.

Ragonese P., D'Amelio M., Salemi G. et al., (2004) "Risk of Parkinson disease in women: effect of reproductive characteristics," Neurology, vol.62, no.11, pp. 2010–2014.

Read S., Pedersen N.L., Gatz N. et al., (2006) "Sex differences after all those years? Heritability of cognitive abilities in old age," Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences,vol.61, no.3, pp.P137–P143.

Reinhardt V. P., Wetherby A.M., Schatschneider C., and Lord C., (2015) "Examination of sex differences in a large sample of young children with autism spectrum disorder and typical development," Journal of Autism and Developmental Disorders, vol.45, no.3, pp. 697–706.

Riley J. L. III, Robinson M.E., Wise E.A., and Price D., "A meta analytic review of pain perception across the menstrual cycle," Pain, vol.81, no.3, pp.225-235, 1999.

Robinson M. E., Wise E.A., Riley III J.L., and Atchison J.W., (1998) "Sex differences inclinical pain: a multisample study," Journal of Clinical Psychology in Medical Settings, vol.5, no.4, pp.413-424.

Rocca W. A., Bower J.H., Maraganore D.M. et al., (2008) "Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause," Neurology, vol.70, no.3, pp. 200-209.

Rojo A., Aguilar M., Garolera M.T., Cubo E., Navas I., and Quintana S., (2003) "Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome," Parkinsonism and Related Disorders, vol.10, no. 1, pp. 23–28.

Rosenfield S., (2012) "Triple jeopardy? Mental health at the intersection of gender, race, and class," Social Science and Medicine, vol. 74, no.11, pp. 1791-1801.

Rynkiewicz A., Schuller B., Marchi E. et al., (2016) "An investigation of the 'female camouflage effect' in autism using a computerized ADOS-2 and a test of sex/gender differences, "Molecular Autism, vol.7, no.1, pp. 10-17.

Sadovnick A. D., (2013) "Differential effects of genetic susceptibility factors in males and females with multiple sclerosis," Clinical Immunology, vol.149, no.2, pp.170-175.

Saunders-Pullman R., Gordon-Elliott J., Parides M., Fahn S., Saunders H.R., and Bressman S., (1999) "The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease," Neurology, vol.52, no. 7, pp. 1417-1421.

Scaglione C., Vignatelli L., Plazzi G. et al., (2005) "REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study," Neurological Sciences, vol.25, no.6, pp. 316-321.

Schaafsmaand S. M. D. W. Pfaff, (2014) "Etiologies underlying sex differences in autism spectrum disorders,"Frontiers in Neuroendocrinology, vol.35, no.3, pp. 255-271.

Schoonheim M. M., Vigeveno R.M., Rueda Lopes F.C. et al., (2014) "Sexspecific extent and severity of white matter damage in multiple sclerosis: implications for cognitive decline," Human Brain Mapping, vol.35, no.5, pp.2348-2358.

Scott B., Borgman A., Engler H., Johnels B., and Aquilonius S.M., (2000) "Gender differences in Parkinson's disease symptom profile," Acta Neurologica Scandinavica, vol.102, no.1, pp.37-43.

Seshadri S., A. Beiser, Kelly-Hayesetal M., (2006) "The life time risk of stroke: estimates from the Framingham study," Stroke, vol.37, no. 2, pp. 345–350.

Shulman L. M., (2007) "Gender differences in Parkinson's disease," Gender Medicine, vol.4, no.1, pp. 8–18.

Shulman L. M., (2002) "Is there a connection between estrogen and Parkinson's disease?" Parkinsonism and Related Disorders, vol. 8, no. 5, pp. 289–295.

Silberstein S. D. and Merriam G.R., (1993) "Sex hormones and headache," Journal of Pain and Symptom Management, vol.8, no. 2, pp. 98–114.

Skegg K., Nada-Raja S., Dickson N., and Paul C., (2010) "Perceived 'out of control' sexual behavior in a cohort of young adults from the Duned in Multidisciplinary Health and Development study," Archives of Sexual Behavior, vol. 39, no. 4, pp. 968–978.

Smith Y. R., Stohler C.S., Nichols T.E., Bueller J.A., Koeppe R.A., and Zubieta J.K., (2006) "Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women," The Journal of Neuroscience, vol.26, no.21, pp. 5777–5785.

Solla P., Cannas A., Ibba F.C. et al., (2012) "Gender differences in motor and non-motor symptoms among Sardinian patients with Parkinson's disease," Journal of the Neurological Sciences, vol. 323, no. 1-2, pp. 33–39.

Sternberg W. F., Bokat C., Kass L., Alboyadjian A., and Gracely R.H., (2001) "Sex-dependent components of the analgesia produced by athletic competition," Journal of Pain, vol.2, no.1, pp.65–74.

Stocchi F., Antonini A., Barone P. et al., (2014) "Early Detection of wearing off in Parkinson disease: the DEEP study," Parkinsonism and Related Disorders, vol. 20, no. 2, pp. 204–211.

Swaab D. F., Chung W. C. J., Kruijver F. P. M., Hofman M.A., and Ishunina T.A., (2001) "Structural and functional sex differences in the human hypothalamus," Hormones and Behavior, vol.40, no. 2, pp. 93–98.

Tanand R. S., Pu S.J., (2003) "A pilot study on the effects of testosterone in hypogonadal aging male patients with Alzheimer's disease," Aging Male, vol.6, no.1, pp.13–17.

Tang M.-X., Jacobs D., Stern Y. et al., (1996) "Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease," The Lancet, vol.348, no.9025, pp.429–432...

INDICE

OOKECM TOUBNAL N. 2 - MEDICINA DI GENEPE - DALLA NEUDOBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUS

Tang Y.-R., Yang W.W., Wang Y.L., and Lin L., (2012) "Sex differences in the symptoms and psychological factors that influence quality of life in patients with irritable bowel syndrome," European Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol.24, no.6, pp. 702–707.

Todd K. H., Funk K.G., Funk J.P., and Bonacci R., (1996) "Clinical significance of reported changes in pain severity," Annals of Emergency Medicine, vol.27, no.4, pp.485–489.

Trabzuni D., Ramasamy A., Imranetal S., (2013) "Wide spread sex differences in gene expression and splicing in the adult human brain," Nature Communications, vol.4, article 2771.

Turk D. C. and Okifuji A., (1999) "Does sex make a difference in the prescription of treatments and the adaptation to chronic pain by cancer and non-cancer patients?" Pain, vol.82, no.2, pp.139 148.

Unruh A. M., Judith Ritchie R.N., and Merskey H., (1999) "Does gender affect appraisal of pain and pain coping strategies?" Clinical Journal of Pain, vol.15, no.1, pp.31-40.

Van Wijngaarden-Cremers P. J. M., Van Eeten E., Groen W.B., Van Deurzen P.A., Oosterling I.G., and Van der Gaag R.G., (2014) "Gender and age differences in the core triad of impairments in autism spectrum disorders: a systematic review and meta analysis", Journal of Autism and Developmental Disorders, vol. 44, no.3, pp. 627–635.

Waaler P. E., Blom B.H., Skeidsvoll H., and Mykletun A., (2000) "Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in Western Norway," Epilepsia, vol.41, no.7, pp.802–810.

Wandner L. D., Stutts L.A., Alqudah A.F. et al., (2010) "Virtual human technology: patient demographics and healthcare training factors in pain observation and treatment recommendations," Journal of Pain Research, vol. 3, pp. 241–247.

Wizemann T. M. and Pardu M.L., (2001) Exploring the Biological Contributions to Human Health. Does Sex Matter? National Academies, Washington, DC, USA.

Yue X., Lu M., Lancaster T. et al., (2005) "Brain estrogen deficiency accelerates Aβ plaque formation in an Alzheimer's disease animal model," Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 102, no. 52, pp. 19198–19203.

Zender R. and Olshansky E., (2009) "Women's mental health: depression and anxiety," Nursing Clinics of North America, vol.44, no. 3, pp. 355–364.



Zhu K., van Hilten J.J., Putter H., and Marinus J., (2013) "Risk factors for hallucinations in Parkinson's disease: results from a large prospective cohort study," Movement Disorders, vol.28, no.6, pp. 755–762.

Zubieta J.-K., Smith Y.R., Bueller J.A. et al., (2002) "POpioidreceptor mediated antinociceptive responses differ in men and women," T heJournal of Neuroscience, vol. 22, no. 12, pp. 5100–5107.

2 – DIFFERENZE DI GENERE NELL'ASIMMETRIA EMISFERICA PER L'ELABORAZIONE DEI VOLTI

Batty M., Taylor M.J. (2003), Early processing of the six basic facial emotional expressions. Cogn Brain Res., 17 (3): 613-20. 10.1016/S0926-6410(03)00174-5.

Bentin S., Deouell L.Y., Soroker N. (1999), Selective visual streaming in face recognition: evidence from developmental prosopagnosia. Neurorep., 10 (4): 823-7.

Bourne V.J. (2005), Lateralized processing of positive facial emotion: sex differences in strength of hemispheric dominance. Neuropsychologia., 43 (6): 953-6. 10.1016/j.neuropsychologia.2004.08.007.

Caldara R., Rossion B., Bovet P., Hauert C.A. (2004), Event-related potentials and time course of the "other-race" face classification advantage. Neurorep., 15 (5): 905-10. 10.1097/00001756-200404090-00034.

Campanella S., Hanoteau C., Depy D., Rossion B., Bruyer R., Crommelinck M., Guerit J. (2000), Right N170 modulation in a face discrimination task: an account for categorical perception of familiar faces. Psychophysiol., 37 (6): 796-806. 10.1017/S0048577200991728.

Elfgren C., van Westen D., Passant U., Larsson E.M., Mannfolk P., Fransson P. (2006), fMRI activity in the medial temporal lobe during famous face processing. Neuroimage., 30 (2): 609-16. 10.1016/j.neuroimage.2005.09.060.

Esslen M., Pascual-Marqui R.D., Hell D., Kochi K., Lehmann D. (2004), Brain areas and time course of emotional processing. Neuroimage., 21 (4): 1189-203. 10.1016/j.neuroimage.2003.10.001.

Fu S., Greenwood P.M., Parasuraman R. (2005), Brain mechanisms of involuntary visuospatial attention: an event-related potential study. Hum Brain Mapp., 25 (4): 378-90. 10.1002/hbm.20108.

George N., Jemel B., Fiori N., Chaby L., Renault B. (2005), Electrophysiological correlates of facial decision: Insights from upright and upside-

down Mooney-face perception. Cogn Brain Res., 310: 663-673. 10.1016/j. cogbrainres.2005.03.017.

Gliga T., Dehaene-Lambertz G. (2005), Structural encoding of body and face in human infants and adults. J Cogn Neurosci. 2005, 17 (8): 1328-40. 10.1162/0898929055002481.

Halgren E., Raij T., Marinkovic K., Jousmaki V., Hari R. (2000): Cognitive response profile of the human fusiform face area as determined by MEG. Cereb Cortex., 10 (1): 69-81. 10.1093/cercor/10.1.69.

Harris A.M., Duchaine B.C., Nakayama K. (2005), Normal and abnormal face selectivity of the M170 response in developmental prosopagnosics. Neuropsychologia., 43 (14): 2125-36. 10.1016/j.neuropsychologia.2005.03.017.

Haxby J.V., Hoffman E.A., Gobbini M.I. (2000), The distributed human neural system for face perception. Trends in Cogn Scie., 4 (6): 223-233. 10.1016/S1364-6613(00)01482-0.

Henson R.N., Goshen-Gottstein Y., Ganel T., Otten L.J., Quayle A., Rugg M.D. (2003), Electrophysiological and Haemodynamic Correlates of Face Perception, Recognition and Priming. Cereb Cortex. 2003, 7: 793-805. 10.1093/cercor/13.7.793.

Herrmann M.J., Ehlis A.C., Ellgring H., Fallgatter A.J. (2005), Early stages (P100) of face perception in humans as measured with event-related potentials (ERPs). J Neural Transm., 112 (8): 1073-81. 10.1007/s00702-004-0250-8.

Holmes A., Winston J.S., Eimer M. (2005), The role of spatial frequency information for ERP components sensitive to faces and emotional facial expression. Brain Res Cogn. 2005, 25 (2): 508-20. 10.1016/j.cogbrainres.2005.08.003.

Hsiao F.J., Hsieh J.C., Lin Y.Y., Chang Y. (2005), The effects of face spatial frequencies on cortical processing revealed by magnetoencephalography. Neuroscience Letters., 380: 54-9. 10.1016/j.neulet.2005.01.016.

Itier R.J., Taylor M.J. (2004), Effects of repetition learning on upright, inverted and contrast-reversed face processing using ERPs. NeuroImage., 21 (4): 1518-32. 10.1016/j.neuroimage.2003.12.016.

Itier R.J., Taylor M.J. (2004), N170 or N1? Spatiotemporal differences between object and face processing using ERPs. Cereb Cortex., 14 (2): 132-42. 10.1093/cercor/bhg111.

Itier R.J., Taylor M.J. (2004), Source analysis of the N170 to faces and objects. Neurorep., 15 (8): 1261-5.

Jemel B., Pisani M., Rousselle L., Crommelinck M., Bruyer R. (2005), Exploring the functional architecture of person recognition system with eventrelated potentials in a within- and cross-domain self-priming of faces. Neuropsychologia., 43 (14): 2024-40. 10.1016/j.neuropsychologia.2005.03.016.

Johnson B.W., McKenzie K.J., Hamm J.P. (2002), Cerebral asymmetry for mental rotation: effects of response hand, handedness and gender. Neurorep., 13 (15): 1929-32. 10.1097/00001756-200210280-00020.

Kanwisher N., McDermott J., Chun M.M. (1997), The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. I Neurosci., 17 (11): 4302-11.

Kemp A.H., Silberstein R.B., Armstrong S.M., Nathan P.J. (2004), Gender differences in the cortical electrophysiological processing of visual emotional stimuli. Neuroimage., 21 (2): 632-646. 10.1016/j.neuroimage.2003.09.055.

Kenemans J.L., Baas J.M., Mangun G.R., Lijffijt M., Verbaten M.N. (2000), On the processing of spatial frequencies as revealed by evoked-potential source modeling. Clin Neurophysiol., 111 (6): 1113-23. 10.1016/S1388-2457(00)00270-4.

Killgore W.D., Yurgelun-Todd D.A. (2001), Sex differences in amygdala activation during the perception of facial affect. Neurorep., 12 (11): 2543-7. 10.1097/00001756-200108080-00050.

Kovacs G., Zimmer M., Banko E., Harza I., Antal A., Vidnyanszky Z. (2005), Electrophysiological Correlates of Visual Adaptation to Faces and Body Parts in Humans. Cereb Cortex.

Latinus M., Taylor M.J. (2005), Holistic processing of faces: learning effects with Mooney faces. Cogn Neurosci., 17 (8): 1316-27. 10.1162/0898929055002490.

Lee T.M., Liu H.L., Hoosain R., Liao W.T., Wu C.T., Yuen K.S., Chan C.C., Fox P.T., Gao J.H. (2002), Gender differences in neural correlates of recognition of happy and sad faces in humans assessed by functional magnetic resonance imaging. Neuroscience Letter., 333 (1): 13-6. 10.1016/ S0304-3940(02)00965-5.

Liu J., Higuchi M., Marantz A., Kanwisher N. (2000), The selectivity of the occipitotemporal M170 for faces. NeuroRep., 11: 337-341.

Loffler G., Yourganov G., Wilkinson F., Wilson H.R. (2005), fMRI evidence for the neural representation of faces. Nat Neurosci., 8: 1386-91. 10.1038/nn1538.

Meeren H.K.M., van Heijnsbergen C.C.R.J., de Gelder B. (2005), Rapid perceptual integration of facial expression and emotional body language. PNAS., 102 (45): 16518-23. 10.1073/pnas.0507650102.

Oldfield R.C. (1971), The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia., 9: 97-113. 10.1016/0028-3932(71)90067-4.

Pardo J.V., Pardo P.J., Raichle M.E. (1993), Neural correlates of self-induced dysphoria. American Journal of Psychiatry., 150: 713-719.

Pegna A.J., Khateb A., Michel C.M., Landis T. (2004), Visual recognition of faces, objects, and words using degraded stimuli: where and when it occurs. Hum Brain Map., 22: 300-11. 10.1002/hbm.20039.

Pinsk M.A., DeSimone K., Moore T., Gross C.G., Kastner S. (2005), Representations of faces and body parts in macaque temporal cortex: a functional MRI study. PNAS., 102 (19): 6996-7001. 10.1073/pnas.0502605102.

Pizzagalli D.A., Lehmann D., Hendrick A.M., Regard M., Pascual-Marqui R.D., Davidson R.J. (2002) Affective judgments of faces modulate early activity (approximately 160 ms) within the fusiform gyri. Neuroimage., 16 (3): 663-77. 10.1006/nimg.2002.1126.

Platek S.M., Keenan J.P., Mohamed F.B. (2005), Sex differences in the neural correlates of child facial resemblance: an event-related fMRI study. Neuroimage., 25 (4): 1336-44. 10.1016/j.neuroimage.2004.12.037.

Pourtois G., Dan E.S., Grandjean D., Sander D., Vuilleumier P. (2005), Enhanced extrastriate visual response to bandpass spatial frequency filtered fearful faces: time course and topographic evoked-potentials mapping. Hum Brain Mapp., 26 (1): 65-79. 10.1002/hbm.20130.

Pourtois G., Schwartz S., Seghier M.L., Lazeyras F., Vuilleumier P. (2005), Portraits or people? Distinct representations of face identity in the human visual cortex. J Cogn Neurosci., 17 (7): 1043-57. 10.1162/0898929054475181.

Proverbio A.M., Zani A., Avella C. (1996), Differential activation of multiple current sources of foveal VEPs as a function of spatial frequency. Brain Topography., 9: 59-69. 10.1007/BF01191643.

Proverbio A.M., Zani A. (2002), Electrophysiological indexes of illusory contours perception in humans. Neuropsychologia., 40 (5): 479-91. 10.1016/S0028-3932(01)00135-X.

Puce A., Allison T., Asgari M., Gore J.C., McCarthy G. (1996), Differential sensitivity of human visual cortex to faces, letterstrings, and textures: A functional magnetic resonance imaging study. J Neurosci., 16: 5205-15.

INDICE

OKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUS

Rasmjou S., Hausmann M., Gunturkun O. (1999), Hemispheric dominance and gender in the perception of an illusion. Neuropsychologia., 37 (9): 1041-7. 10.1016/S0028-3932(98)00154-7.

Righart R.., de Gelder B (2005), Context Influences Early Perceptual Analysis of Faces –An Electrophysiological Study. Cereb Cortex.

Rilea S.L., Roskos-Ewoldsen B., Boles D. (2004), Sex differences in spatial ability: a lateralization of function approach. Brain Cogn., 56 (3): 332-43. 10.1016/j.bandc.2004.09.002.

Rossion B., Delvenne J.F., Debatisse D., Goffaux V., Bruyer R., Crommelinck M., Guerit J.M.. (1999), Spatio-temporal localization of the face inversion effect: an event-related potentials study. Biol Psychol., 50 (3): 173-89. 10.1016/S0301-0511(99)00013-7.

Rossion B., Joyce C.A., Cottrell G.W., Tarr M.J. (2003), Early lateralization and orientation tuning for face, word, and object processing in the visual cortex. Neuroimage., 20 (3): 1609-24. 10.1016/j.neuroimage.2003.07.010.

Rousselet G.A., Mace M.J., Fabre-Thorpe M. (2004), Animal and human faces in natural scenes: How specific to human faces is the N170 ERP component?. Journal of Vision., 4: 13-21. 10.1167/4.1.2.

Shaywitz B.A., Shaywitz S.E., Pugh K.R., Constable R.T., Skudlarski P., Fulbright R.K., Bronen R.A., Fletcher J.M., Shankweiler D.P., Katz L., et al. (1995), Sex differences in the functional organization of the brain for language. Nature., 373: 607-9. 10.1038/373607a0.

Urbach T.P., Kutas M. (2002), The intractability of scaling scalp distributions to infer neuroelectric sources. Psychophysiol., 39: 791-808. 10.1111/1469-8986.3960791.

Valkonen-Korhonen M., Tarkka I.M., Paakkonen A., Kremlacek J., Lehtonen J., Partanen J., Karhu J (2005), Electrical brain responses evoked by human faces in acute psychosis. Cogn Brain Res., 23 (2–3): 277-86. 10.1016/j. cogbrainres.2004.10.019.

Vuilleumier P., Mohr C., Valenza N., Wetzel C., Landis T. (2003), Hyperfamiliarity for unknown faces after left lateral temporo-occipital venous infarction: a double dissociation with prosopagnosia. Brain., 126 (4): 889-907. 10.1093/brain/awg086.

Wager T.D., Phan K.L., Liberzon I., Taylor S.F. (2003), Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. Neuroimage., 19 (3): 513-31. 10.1016/S1053-8119(03)00078-8.

Wojciulik E., Kanwisher N., Driver J. (1998), Covert visual attention modulates face-specific activity in the human fusiform gyrus: fMRI study. J Neurophysiol., 79 (3): 1574-8.

Yovel G., Kanwisher N. (2004), Face Perception. Domain Specific, Not Process Specific. Neuron., 44: 889-898.

Yovel G., Levy J., Grabowecky M., Paller K.A. (2003), Neural correlates of the left-visual-field superiority in face perception appear at multiple stages of face processing. J Cogn Neurosci., 15 (3): 462-74. 10.1162/089892903321593162.

Zani A., Proverbio A.M. (1997), Attention modulation of short latency ERPs by selective attention to conjunction of spatial frequency and location. J Psychophysiol., 11: 21-32.

Zani A., Proverbio A.M. (1995), ERP signs of early selective attention effects to check size. EEG Clin Neurophysiol., 95: 277-292. 10.1016/0013-4694(95)00078-D.

Zani A., Proverbio A.M. (2005), The timing of attentional modulation of visual processing as indexed by ERPs. Encyclopedic Handbook of Neurobiology of Attention. Edited by: Itti L, Rees G, Tsotsos J., San Diego, Elsevier, 514-519.

3 – UNA META-ANALISI DELLE DIFFERENZE DI SESSO NELLA STRUTTURA DEL CERVELLO UMANO

Abbs B., Liang L., Makris N., Tsuang M., Seidman L.J., Goldstein J.M., (2011), Covariance modeling of MRI brain volumes in memory circuitry in schizophrenia: sex differences are critical. Neuroimage.;56:1865–1874.

Acer N., Sahin B., Usanmaz M., Tatoglu H., Irmak Z., (2008), Comparison of point counting and planimetry methods for the assessment of cerebellar volume in human using magnetic resonance imaging: a stereological study. Surg. Radiol. Anat.;30:335–339.

Allen J.S., Damasio H., Grabowski T.J., (2002), Normal neuroanatomical variation in the human brain: an MRI-volumetric study. Am. J. Phys. Anthropol.;118:341–358.

Allen J.S., Damasio H., Grabowski T.J., Bruss J., Zhang W., (2003), Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. Neuroimage.;18:880–894.

Allen L.S., Richey M.F., Chai Y.M., Gorski R.A., (1991), Sex differences in the corpus callosum of the living human being. J. Neurosci.;11:933–942.

Almeida J.R., Akkal D., Hassel S., Travis M.J., Banihashemi L., Kerr N., Kupfer D.J., Phillips M.L., (2009), Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: significant effects of gender and trait anxiety. Psychiatry Res.; 171:54-68.

Andreasen N.C., Flashman L., Flaum M., Arndt S., Swayze V., 2nd, O'Leary D.S., Ehrhardt J.C., Yuh W.T., (1994), Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. J. Am. Med. Assoc.;272:1763-1769.

Arango C., McMahon R.P., Lefkowitz D.M., Pearlson G., Kirkpatrick B., Buchanan R.W., (2008), Patterns of cranial, brain and sulcal CSF volumes in male and female deficit and nondeficit patients with schizophrenia. Psychiatry Res.; 162:91-100.

Arnold A.P., Breedlove S.M., (1985), Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior: a reanalysis. Horm. Behav.; 19:469-498.

Arnold A.P., Chen X., (2009), What does the four core genotypes mouse model tell us about sex differences in the brain and other tissues? Front. Neuroendocrinol.;30:1-9.

Baibakov S.E., Fedorov V.P., (2010), Morphometric characteristics of the brain in children aged one year (magnetic resonance tomography data) Neurosci. Behav. Physiol. 40:69-72.

Bale T.L., Baram T.Z., Brown A.S., Goldstein J.M., Insel T.R., McCarthy M.M., Nemeroff C.B., Reyes T.M., Simerly R.B., Susser E.S., Nestler E.J. (2010), Early life programming and neurodevelopmental disorders. Biol. Psychiatry.;68:314-319.

Bao A.M., Swaab D.F., (2010), Sex differences in the brain, behavior, and neuropsychiatric disorders. Neuroscientist.; 16:550-565.

Barnes J., Ridgway G.R., Bartlett J., Henley S.M., Lehmann M., Hobbs N., Clarkson M.J., MacManus D.G., Ourselin S., Fox N.C., (2010), Head size, age and gender adjustment in MRI studies: a necessary nuisance? Neuroimage.;53:1244-1255.

Baron-Cohen S., Lombardo M.V., Auyeung B., Ashwin E., Chakrabarti B., Knickmeyer R., (2011), Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? PLoS Biol.;9:e1001081.

Barrick T.R., Mackay C.E., Prima S., Maes F., Vandermeulen D., Crow T.J., Roberts N., (2005), Automatic analysis of cerebral asymmetry: an explora-

tory study of the relationship between brain torque and planum temporale asymmetry. Neuroimage.;24:678-691.

Barta P., Dazzan P., (2003), Hemispheric surface area: sex, laterality and age effects. Cereb. Cortex.;13:364-370.

Beacher F.D., Minati L., Baron-Cohen S., Lombardo M.V., Lai M.C., Gray M.A., Harrison N.A., Critchley H.D., (2012), Autism attenuates sex differences in brain structure: a combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. Am. J. Neuroradiol.;33:83-89.

Blanton R.E., Levitt J.G., Peterson J.R., Fadale D., Sporty M.L., Lee M., To D., Mormino E.C., Thompson P.M., McCracken J.T., Toga A.W., (2004), Gender differences in the left inferior frontal gyrus in normal children. Neuroimage.;22:626-636.

Blatter D.D., Bigler E.D., Gale S.D., Johnson S.C., Anderson C.V., Burnett B.M., Parker N., Kurth S., Horn S.D., (1995), Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. Am. J. Neuroradiol.; 16:241-251.

Bloss C.S., Courchesne E., (2007), MRI neuroanatomy in young girls with autism: a preliminary study. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatrv.:46:515-523.

Boes A.D., Tranel D., Anderson S.W., Nopoulos P., (2008), Right anterior cingulate: a neuroanatomical correlation of aggression and defiance in boys. Behav. Neurosci.;122:677-684.

Bora E., Fornito A., Pantelis C., Yucel M., (2012), Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. J. Affect. Disord.;138:9-18.

Brain Development Cooperative Group (2012), Total and regional brain volumes in a population-based normative sample from 4 to 18 years: the NIH MRI Study of Normal Brain Development. Cereb. Cortex.;22:1-12.

Bryant N.L., Buchanan R.W., Vladar K., Breier A., Rothman M., (1999), Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. Am. J. Psychiatry.; 156:603-609.

Buckner R.L., Head D., Parker J., Fotenos A.F., Marcus D., Morris J.C., Snyder A.Z., (2004), A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlasbased head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. Neuroimage.;23:724-738.

Carne R.P., Vogrin S., Litewka L., Cook M.J., (2006), Cerebral cortex: an MRI-based study of volume and variance with age and sex. J. Clin. Neurosci.;13:60-72.

Cauda F., Geda E., Sacco K., D'Agata F., Duca S., Geminiani G., Keller R., (2011), Grey matter abnormality in autism spectrum disorder: an activation likelihood estimation meta-analysis study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.;82:1304-1313.

Caviness V.S., Jr., Kennedy D.N., Richelme C., Rademacher J., Filipek P.A., (1996), The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. Cereb. Cortex.;6:726-736.

Center on the Developing Child. Harvard University, (2012), The Science of Neglect: The Persistent Absence of Responsive Care Disrupts the Developing Brain: Working Paper 12.www.developingchild.harvard.edu (accessed 21.05.13)

Central Brain Tumor Registry of the United States (2012), Statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004–2008.http://www.cbtrus.org (accessed 21.05.13)

Chen X., Sachdev P.S., Wen W., Anstey K.J., (2007), Sex differences in regional gray matter in healthy individuals aged 44-48 years: a voxel-based morphometric study. Neuroimage.;36:691-699.

Chen X., Coles C.D., Lynch M.E., Hu X., (2012) Understanding specific effects of prenatal alcohol exposure on brain structure in young adults. Hum. Brain Mapp.;33:1663-1676.

Cheng Y., Chou K.H., Decety J., Chen I.Y., Hung D., Tzeng O.J., Lin C.P. (2009), Sex differences in the neuroanatomy of human mirrorneuron system: a voxel-based morphometric investigation. Neuroscience.;158:713-720.

Chiarello C., Welcome S.E., Halderman L.K., Towler S., Julagay J., Otto R., Leonard C.M., (2009) A large-scale investigation of lateralization in cortical anatomy and word reading: are there sex differences? Neuropsychology.;23:210-222.

Choi C.H., Lee J.M., Koo B.B., Park J.S., Kim D.S., Kwon J.S., Kim I.Y., (2010), Sex differences in the temporal lobe white matter and the corpus callosum: a diffusion tensor tractography study. Neuroreport.;21:73–77.

Chung S.C., Lee B.Y., Tack G.R., Lee S.Y., Eom J.S., Sohn J.H., (2005), Effects of age, gender, and weight on the cerebellar volume of Korean people. Brain Res.;1042:233-235.

Cicchetti D., (2013), Annual Research Review: Resilient functioning in maltreated children –past, present, and future perspectives. J. Child Psychol. Psychiatry.;54:402–422.

Clayden J.D., Jentschke S., Munoz M., Cooper J.M., Chadwick M.J., Banks T., Clark C.A., Vargha-Khadem F., (2012), Normative development of white matter tracts: similarities and differences in relation to age, gender, and intelligence. Cereb. Cortex.;22:1738–1747.

Coffey C.E., Lucke J.F., Saxton J.A., Ratcliff G., Unitas L.J., Billig B., Bryan R.N., (1998), Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. Arch. Neurol.;55:169–179.

Collinson S.L., Mackay C.E., James A.C., Quested D.J., Phillips T., Roberts N., Crow T.J. (2003), Brain volume, asymmetry and intellectual impairment in relation to sex in early-onset schizophrenia. Br. J. Psychiatry,;183:114–120.

Courchesne E., Chisum H.J., Townsend J., Cowles A., Covington J., Egaas B., Harwood M., Hinds S., Press G.A., (2000), Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. Radiology,;216:672–682.

Cowell P.E., Sluming V.A., Wilkinson I.D., Cezayirli E., Romanowski C.A., Webb J.A., Keller S.S., Mayes A., Roberts N., (2007), Effects of sex and age on regional prefrontal brain volume in two human cohorts. Eur. J. Neurosci.;25:307–318.

Crespo-Facorro B., Roiz-Santianez R., Perez-Iglesias R., Mata I., Rodriguez-Sanchez J.M., Tordesillas-Gutierrez D., Ortiz-Garcia de la Foz V., Tabares-Seisdedos R., Sanchez E., Andreasen N., Magnotta V., Vazquez Barquero J.L., (2011), Sex-specific variation of MRI-based cortical morphometry in adult healthy volunteers: the effect on cognitive functioning. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.;35:616–623.

Crow T.J., Chance S.A., Priddle T.H., Radua J., James A.C., (2013), Laterality interacts with sex across the schizophrenia/bipolarity continuum: an interpretation of meta-analyses of structural MRI. Psychiatry Res.;210:1232–1244.

De Bellis M.D., Keshavan M.S., Beers S.R., Hall J., Frustaci K., Masalehdan A., Noll J., Boring A.M., (2001), Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. Cereb. Cortex.;11:552–557.

de Bruin E.A., Hulshoff Pol H.E., Bijl S., Schnack H.G., Fluitman S., Bocker K.B., Kenemans J.L., Kahn R.S., Verbaten M.N., (2005), Associations between alcohol intake and brain volumes in male and female moderate drinkers. Alcohol. Clin. Exp. Res.;29:656–663.

DeCarli C., Massaro J., Harvey D., Hald J., Tullberg M., Au R., Beiser A., D'Agostino R., Wolf P.A., (2005), Measures of brain morphology and infarction in the Framingham heart study: establishing what is normal. Neurobiol. Aging.;26:491-510.

De Vries G.J., Rissman E.F., Simerly R.B., Yang L.Y., Scordalakes E.M., Auger C.I., Swain A., Lovell-Badge R., Burgovne P.S., (2002), Arnold A.P. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. J. Neurosci.;22:9005-9014.

DeLong G.R., (1993), Effects of nutrition on brain development in humans. Am. J. Clin. Nutr.;57:286S-290S.

Dong H.H., Guo M.X., Zhang Y.T., Fu Y., Shi H.L., (2010), 2010 3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (Bmei 2010), vols. 1-7. 2010. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with resting state ALFF; pp. 560-563.

Duggal H.S., Muddasani S., Keshavan M.S., (2005), Insular volumes in first-episode schizophrenia: gender effect. Schizophr. Res.;73:113-120.

Edland S.D., Xu Y., Plevak M., O'Brien P., Tangalos E.G., Petersen R.C., Jack C.R., (2002), Total intracranial volume: normative values and lack of association with Alzheimer's disease. Neurology.;59:272-274.

Eickhoff S.B., Laird A.R., Grefkes C., Wang L.E., Zilles K., Fox P.T., (2009), Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. Hum. Brain Mapp.;30:2907-2926.

Eliez S., Blasey C.M., Freund L.S., Hastie T., Reiss A.L., (2001), Brain anatomy, gender and IQ in children and adolescents with fragile X syndrome. Brain.; 124: 1610 - 1618.

Etkin A., Wager T.D., (2007), Functional neuroimaging of anxiety: a metaanalysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. Am. J. Psychiatry.; 164: 1476-1488.

Fahim C., Fiori M., Evans A.C., Perusse D., (2012), The relationship between social defiance, vindictiveness, anger, and brain morphology in eightyear-old boys and girls. Soc. Dev.;21:592-609.

Fan L., Tang Y., Sun B., Gong G., Chen Z.J., Lin X., Yu T., Li Z., Evans A.C., Liu S., (2010), Sexual dimorphism and asymmetry in human cerebellum: an MRI-based morphometric study. Brain Res.; 1353:60-73.

Filipek P.A., Richelme C., Kennedy D.N., Caviness V.S., Jr., (1994), The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. Cereb. Cortex.;4:344-360.

Frederikse M.E., Lu A., Aylward E., Barta P., Pearlson G., (1999), Sex differences in the inferior parietal lobule. Cereb. Cortex.;9:896-901.

Garcia-Falgueras A., Junque C., Giménez M., Caldu X., Segovia S., Guillamon A., (2006) Sex differences in the human olfactory system. Brain Res.;1116:103–111.

Ge Y., Grossman R.I., Babb J.S., Rabin M.L., Mannon L.J., Kolson D.L., (2002), Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. Am. J. Neuroradiol.;23:1327–1333.

Genovese C.R., Lazar N.A., Nichols T., (2002), Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. Neuroimage.;15:870–878.

Giedd J.N., Raznahan A., Mills K.L., Lenroot R.K., (2012), Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. Biol. Sex Differ.;3:19.

Gilmore J.H., Lin W., Prastawa M.W., Looney C.B., Vetsa Y.S., Knickmeyer R.C., Evans D.D., Smith J.K., Hamer R.M., Lieberman J.A., Gerig G., (2007), Regional gray matter growth, sexual dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain. J. Neurosci.;27:1255–1260.

Goldstein J.M., Seidman L.J., Horton N.J., Makris N., Kennedy D.N., Caviness V.S., Jr., Faraone S.V., Tsuang M.T., (2001), Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. Cereb. Cortex.;11:490–497.

Good C.D., Johnsrude I., Ashburner J., Henson R.N., Friston K.J., Frackowiak R.S., (2001) Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. Neuroimage.;14:685–700.

Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J., Henson R.N., Friston K.J., Frackowiak R.S., (2001), A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Neuroimage.;14:21–36.

Hanggi J., Buchmann A., Mondadori C.R., Henke K., Jancke L., Hock C., (2010), Sexual dimorphism in the parietal substrate associated with visuospatial cognition independent of general intelligence. J. Cogn. Neurosci.;22:139–155.

Hansen-Pupp I., Hovel H., Hellstrom A., Hellstrom-Westas L., Lofqvist C., Larsson E.M., Lazeyras F., Fellman V., Huppi P.S., Ley D., (2011), Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. J. Clin. Endocrinol. Metab.;96:1129–1135.

Hawrylycz M.J., Lein E.S., Guillozet-Bongaarts A.L., Shen E.H., Ng L., Miller J.A., van de Lagemaat L.N., Smith K.A., Ebbert A., Riley Z.L., Abajian C., Beckmann C.F., Bernard A., Bertagnolli D., Boe A.F., Cartagena P.M., Chakravarty M.M., Chapin M., Chong J., Dalley R.A., Daly B.D., Dang C., Datta S., Dee N., Dolbeare T.A., Faber V., Feng D., Fowler D.R., Goldy J., Gregor B.W., Haradon Z., Haynor D.R., Hohmann J.G., Horvath S., Howard R.E., Jeromin A., Jochim J.M., Kinnunen M., Lau C., Lazarz E.T., Lee C., Lemon T.A., Li L., Li Y., Morris J.A., Overly C.C., Parker P.D., Parry S.E., Reding M., Royall J.J., Schulkin J., Sequeira P.A., Slaughterbeck C.R., Smith S.C., Sodt A.J., Sunkin S.M., Swanson B.E., Vawter M.P., Williams D., Wohnoutka P., Zielke H.R., Geschwind D.H., Hof P.R., Smith S.M., Koch C., Grant S.G., Jones A.R., (2012), An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. Nature.;489:391-399.

Heijmans B.T., Tobi E.W., Stein A.D., Putter H., Blauw G.J., Susser E.S., Slagboom P.E., Lumey L.H., (2008), Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.; 105:17046-17049.

Herting M.M., Maxwell E.C., Irvine C., Nagel B.J., (2012), The impact of sex, puberty, and hormones on white matter microstructure in adolescents. Cereb. Cortex.;22:1979-1992.

Higgins J.P., Thompson S.G., Spiegelhalter D.J., (2009), A re-evaluation of random-effects meta-analysis. J. R. Stat. Soc. Ser. A Stat. Soc.; 172:137-159.

Hogan M.J., Staff R.T., Bunting B.P., Murray A.D., Ahearn T.S., Deary I.J., Whalley L.J., (2011), Cerebellar brain volume accounts for variance in cognitive performance in older adults. Cortex.;47:441-450.

Hommer D., Momenan R., Kaiser E., Rawlings R., (2001), Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes. Am. J. Psychiatry.;158:198-204.

Hoogendam Y.Y., van der Geest J.N., van der Lijn F., van der Lugt A., Niessen W.J., Krestin G.P., Hofman A., Vernooij M.W., Breteler M.M., Ikram M.A., (2012), Determinants of cerebellar and cerebral volume in the general elderly population. Neurobiol. Aging.;33:2774-2781.

Huedo-Medina T.B., Sanchez-Meca J., Marin-Martinez F., Botella J., (2006), Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? Psychol. Methods.;11:193-206.

Hulshoff Pol H.E., Cohen-Kettenis P.T., Van Haren N.E.M., Peper J.S., Brans R.G.H., Cahn W., Schnack H.G., Gooren L.J.G., Kahn R.S., (2006), Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and INDICE

OOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEURORIOLOGIA AD LIN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUS

estrogen on adult human brain structure. Eur. Feder. Endocr. Soc.Eur. J. Endocrinol.;155:S107-S114.

Hutchinson S., Lee L.H., Gaab N., Schlaug G., (2003), Cerebellar volume of musicians. Cereb. Cortex.;13:943–949.

Jenkins R., Fox N.C., Rossor A.M., Harvey R.J., Rossor M.N., (2000), Intracranial volume and Alzheimer disease: evidence against the cerebral reserve hypothesis. Arch. Neurol.;57:220–224.

Kang H.J., Kawasawa Y.I., Cheng F., Zhu Y., Xu X., Li M., Sousa A.M., Pletikos M., Meyer K.A., Sedmak G., Guennel T., Shin Y., Johnson M.B., Krsnik Z., Mayer S., Fertuzinhos S., Umlauf S., Lisgo S.N., Vortmeyer A., Weinberger D.R., Mane S., Hyde T.M., Huttner A., Reimers M., Kleinman J.E., Sestan N., (2011), Spatio-temporal transcriptome of the human brain. Nature.;478:483–489.

Koolschijn P.C., Crone E.A., (2013), Sex differences and structural brain maturation from childhood to early adulthood. Dev. Cogn. Neurosci.;5:106–118.

Knaus T.A., Bollich A.M., Corey D.M., Lemen L.C., Foundas A.L., (2004), Sex-linked differences in the anatomy of the perisylvian language cortex: a volumetric MRI study of gray matter volumes. Neuropsychology,;18:738–747.

Koscik T., O'Leary D., Moser D.J., Andreasen N.C., Nopoulos P., (2009), Sex differences in parietal lobe morphology: relationship to mental rotation performance. Brain Cogn.;69:451–459.

Kruggel F., (2006), MRI-based volumetry of head compartments: normative values of healthy adults. Neuroimage.; 30:1–11.

Lai M.C., Lombardo M.V., Suckling J., Ruigrok A.N.V., Chakrabarti B., Ecker C., Deoni S.C.L., Craig M.C., Murphy D.G.M., Bullmore E.T., (2013), MRC AIMS Consortium, Baron-Cohen S. Biological sex affects the neurobiology of autism. Brain.;136:2799–2815.

Lavretsky H., Kurbanyan K., Ballmaier M., Mintz J., Toga A., Kumar A., (2004), Sex differences in brain structure in geriatric depression. Am. J. Geriatr. Psychiatry.;12:653–657.

Lee B.Y., Sohn J.H., Choi M.H., Lee S.J., Kim H.S., Yang J.W., Choi J.S., Kim H.S., Yi J.H., Tack G.R., Chung S.C., (2009), A volumetric study of the corpus callosum in 20s and 40s Korean people. Brain Struct. Funct.;213:463–467.

Lee J.M., Yoon U., Kim J.J., Kim I.Y., Lee D.S., Kwon J.S., Kim S.I., (2004), Analysis of the hemispheric asymmetry using fractal dimension of a skeletonized cerebral surface. IEEE Trans. Biomed. Eng.;51:1494–1498.

Lee N.J., Park I.S., Koh I., Jung T.W., Rhyu I.J., (2009) No volume difference of medulla oblongata between young and old Korean people. Brain Res.:1276:77–82.

Lemaitre H., Crivello F., Grassiot B., Alperovitch A., Tzourio C., Mazoyer B., (2005), Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. Neuroimage.;26:900–911.

Lenroot R.K., Gogtay N., Greenstein D.K., Wells E.M., Wallace G.L., Clasen L.S., Blumenthal J.D., Lerch J., Zijdenbos A.P., Evans A.C., Thompson P.M., Giedd J.N., (2007), Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. Neuroimage.;36:1065–1073.

Lentini E., Kasahara M., Arver S., Savic I., (2013), Sex differences in the human brain and the impact of sex chromosomes and sex hormones. Cereb. Cortex.;23:2322–2336.

Lenz K.M., Nugent B.M., Haliyur R., McCarthy M.M., (2013), Microglia are essential to masculinization of brain and behavior. J. Neurosci. 213;33:2761–2772.

Leonard C.M., Towler S., Welcome S., Halderman L.K., Otto R., Eckert M.A., Chiarello C., (2008), Size matters: cerebral volume influences sex differences in neuroanatomy. Cereb. Cortex.;18:2920–2931.

Li W., van Tol M.J., Li M., Miao W., Jiao Y., Heinze H.J., Bogerts B., He H., Walter M., (2014), Regional specificity of sex effects on subcortical volumes across the lifespan in healthy aging. Hum. Brain Mapp.;35:238–247.

Lombardo M.V., Ashwin E., Auyeung B., Chakrabarti B., Taylor K., Hackett G., Bullmore E.T., Baron-Cohen S., (2012), Fetal testosterone influences sexually dimorphic gray matter in the human brain. J. Neurosci.;32:674–680.

Lord C., Engert V., Lupien S.J., Pruessner J.C., (2010), Effect of sex and estrogen therapy on the aging brain: a voxel-based morphometry study. Menopause.;17:846–851.

Luders E., Narr K.L., Thompson P.M., Woods R.P., Rex D.E., Jancke L., Steinmetz H., Toga A.W., (2005), Mapping cortical gray matter in the young adult brain: effects of gender. Neuroimage.;26:493–501.

Luders E., Rex D.E., Narr K.L., Woods R.P., Jancke L., Thompson P.M., Mazziotta J.C., Toga A.W., (2003), Relationships between sulcal asymme-

tries and corpus callosum size: gender and handedness effects. Cereb. Cortex.;13:1084-1093.

Luders E., Steinmetz H., Jancke L., (2002), Brain size and grey matter volume in the healthy human brain. Neuroreport.;13:2371–2374.

Maller J.J., Reglade-Meslin C., Anstey K.J., Sachdev P., (2006), Sex and symmetry differences in hippocampal volumetrics: before and beyond the opening of the crus of the fornix. Hippocampus.;16:80–90.

Mann S.L., Hazlett E.A., Byne W., Hof P.R., Buchsbaum M.S., Cohen B.H., Goldstein K.E., Haznedar M.M., Mitsis E.M., Siever L.J., Chu K.W., (2011), Anterior and posterior cingulate cortex volume in healthy adults: effects of aging and gender differences. Brain Res.;1401:18–29.

Matsumae M., Kikinis R., Morocz I.A., Lorenzo A.V., Sandor T., Albert M.S., Black P.M., Jolesz F.A., (1996), Age-related changes in intracranial compartment volumes in normal adults assessed by magnetic resonance imaging. J. Neurosurg.;84:982–991.

McCarthy M.M., Arnold A.P., (2011), Reframing sexual differentiation of the brain. Nat. Neurosci.;14:677–683.

Menzies L., Chamberlain S.R., Laird A.R., Thelen S.M., Sahakian B.J., Bullmore E.T., (2008), Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. Neurosci. Biobehav. Rev., 32:525–549.

Mitchell T.N., Free S.L., Merschhemke M., Lemieux L., Sisodiya S.M., Shorvon S.D., (2003), Reliable callosal measurement: population normative data confirm sex-related differences. Am. J. Neuroradiol.;24:410–418.

Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., (2009), Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Br. Med. J., 339:b2535.

Mortamet B., Zeng D., Gerig G., Prastawa M., Bullitt E., (2005), Effects of healthy aging measured by intracranial compartment volumes using a designed MR brain database. Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.;8:383–391.

Narr K.L., Woods R.P., Thompson P.M., Szeszko P., Robinson D., Dimtcheva T., Gurbani M., Toga A.W., Bilder R.M., (2007), Relationships between IQ and regional cortical gray matter thickness in healthy adults. Cereb. Cortex.;17:2163–2171.

Neufang S., Specht K., Hausmann M., Gunturkun O., Herpertz-Dahlmann B., Fink G.R., Konrad K., (2009), Sex differences and the impact of steroid hormones on the developing human brain. Cereb. Cortex.;19:464–473.

Nichols T., Hayasaka S., (2003), Controlling the family wise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. Stat. Methods Med. Res.;12:419–446.

Nopoulos P., Flaum M., Andreasen N.C., (1997), Sex differences in brain morphology in schizophrenia. Am. J. Psychiatry.;154:1648–1654.

Nopoulos P., Flaum M., O'Leary D., Andreasen N.C., (2000), Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. Psychiatry Res.;98:1–13.

Nunnemann S., Wohlschlager A.M., Ilg R., Gaser C., Etgen T., Conrad B., Zimmer C., Muhlau M., (2009), Accelerated aging of the putamen in men but not in women. Neurobiol. Aging.;30:147–151.

Passe T.J., Rajagopalan P., Tupler L.A., Byrum C.E., MacFall J.R., Krishnan K.R., (1997), Age and sex effects on brain morphology. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry,;21:1231–1237.

Paus T., Keshavan M., Giedd J.N., (2008), Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? Nat. Rev. Neurosci.;9:947–957.

Paus T., Nawaz-Khan I., Leonard G., Perron M., Pike G.B., Pitiot A., Richer L., Susman E., Veillette S., Pausova Z., (2010), Sexual dimorphism in the adolescent brain: role of testosterone and androgen receptor in global and local volumes of grey and white matter. Horm. Behav.;57:63–75.

Peper J.S., Brouwer R.M., Schnack H.G., van Baal G.C., van Leeuwen M., van den Berg S.M., Delemarre-Van de Waal H.A., Boomsma D.I., Kahn R.S., Hulshoff Pol H.E., (2009), Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls. Psychoneuroendocrinology.;34:332–342.

Pfefferbaum A., Rohlfing T., Rosenbloom M.J., Chu W., Colrain I.M., Sullivan E.V., (2013), Variation in longitudinal trajectories of regional brain volumes of healthy men and women (ages 10 to 85 years) measured with atlas-based parcellation of MRI. Neuroimage.;65:176–193.

Phoenix C.H., Goy R.W., Gerall A.A., Young W.C., (1959), Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. Endocrinology.;65:369–382.

Pletzer B., Kronbichler M., Aichhorn M., Bergmann J., Ladurner G., Kerschbaum H.H., (2010), Menstrual cycle and hormonal contraceptive use modulate human brain structure. Brain Res., 1348:55–62.

Ponseti J., Siebner H.R., Kloppel S., Wolff S., Granert O., Jansen O., Mehdorn H.M., Bosinski H.A., (2007), Homosexual women have less grey matter in perirhinal cortex than heterosexual women. PLoS One.;2:e762.

Qiu A., Fortier M.V., Bai J., Zhang X., Chong Y.S., Kwek K., Saw S.M., Godfrey K.M., Gluckman P.D., Meaney M.J., (2013), Morphology and microstructure of subcortical structures at birth: a large-scale Asian neonatal neuroimaging study. Neuroimage.;65:315–323.

Rametti G., Carrillo B., Gomez-Gil E., Junque C., Zubiarre-Elorza L., Segovia S., Gomez A., Guillamon A., (2011), The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. J. Psychiatr. Res., 45:949–954.

Raznahan A., Lee Y., Stidd R., Long R., Greenstein D., Clasen L., Addington A., Gogtay N., Rapoport J.L., Giedd J.N., (2010), Longitudinally mapping the influence of sex and androgen signaling on the dynamics of human cortical maturation in adolescence. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.;107:16988–16993.

Raznahan A., Greenstein D., F N.R., Clasen L.S., Giedd J.N., (2012), Prenatal growth in humans and postnatal brain maturation into late adolescence. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.; 109:11366–11371.

Reig S., Parellada M., Castro-Fornieles J., Janssen J., Moreno D., Baeza I., Bargallo N., Gonzalez-Pinto A., Graell M., Ortuno F., Otero S., Arango C., Desco M., (2011), Multicenter study of brain volume abnormalities in children and adolescent-onset psychosis. Schizophr. Bull.;37:1270–1280.

Reiss A.L., Abrams M.T., Singer H.S., Ross J.L., Denckla M.B., (1996), Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. Brain.;119(Pt 5):1763–1774.

Reiss A.L., Kesler S.R., Vohr B., Duncan C.C., Katz K.H., Pajot S., Schneider K.C., Makuch R.W., Ment L.R., (2004), Sex differences in cerebral volumes of 8-year-olds born preterm. J. Pediatr.;145:242–249.

Resnick S.M., Goldszal A.F., Davatzikos C., Golski S., Kraut M.A., Metter E.J., Bryan R.N., Zonderman A.B., (2000), One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. Cereb. Cortex.;10:464–472.

Rhyu I.J., Cho T.H., Lee N.J., Uhm C.S., Kim H., Suh Y.S., (1999), Magnetic resonance image-based cerebellar volumetry in healthy Korean adults. Neurosci. Lett.;270:149–152.

Riello R., Sabattoli F., Beltramello A., Bonetti M., Bono G., Falini A., Magnani G., Minonzio G., Piovan E., Alaimo G., Ettori M., Galluzzi S., Locatelli E., Noiszewska M., Testa C., Frisoni G.B., (2005), Brain volumes

in healthy adults aged 40 years and over: a voxel-based morphometry study. Aging Clin. Exp. Res.;17:329–336.

Rijpkema M., Everaerd D., van der Pol C., Franke B., Tendolkar I., Fernandez G., (2012), Normal sexual dimorphism in the human basal ganglia. Hum. Brain Mapp.;33:1246–1252.

Rutter M., Caspi A., Moffitt T.E., (2003), Using sex differences in psychopathology to study causal mechanisms: unifying issues and research strategies. J. Child Psychol. Psychiatry.;44:1092–1115.

Sachdev P.S., Chen X., Wen W., Anstey K.J., (2008), Light to moderate alcohol use is associated with increased cortical gray matter in middle- aged men: a voxel-based morphometric study. Psychiatry Res.;163:61–69.

Sacher J., Neumann J., Okon-Singer H., Gotowiec S., Villringer A., (2013), Sexual dimorphism in the human brain: evidence from neuroimaging. Magn. Reson. Imaging.;31:366–375.

Salimi-Khorshidi G., Smith S.M., Nichols T.E., (2009), Organization for Human Brain Mapping; San Fransisco: 2009. Assessing the Bias and Heterogeneity in Image-Based Meta-Analysis.

Salimi-Khorshidi G., Smith S.M., Keltner J.R., Wager T.D., Nichols T.E. Meta-analysis of neuroimaging data: a comparison of image-based and coordinate-based pooling of studies. Neuroimage.;45:810–823.

Salimi-Khorshidi G., Nichols T.E., Smith S.M., Woolrich M.W., (2011), Using Gaussian-process regression for meta-analytic neuroimaging inference based on sparse observations. IEEE Trans. Med. Imaging.;30:1401–1416.

Salinas J., Mills E.D., Conrad A.L., Koscik T., Andreasen N.C., Nopoulos P., (2012), Sex differences in parietal lobe structure and development. Gend. Med.;9:44–55.

Sandu A.L., Specht K., Beneventi H., Lundervold A., Hugdahl K., (2008), Sex-differences in grey-white matter structure in normal-reading and dyslexic adolescents. Neurosci. Lett.;438:80–84.

Savic I., Arver S., (2011), Sex dimorphism of the brain in male-to-female transsexuals. Cereb. Cortex.;21:2525–2533.

Schlaepfer T.E., Harris G.J., Tien A.Y., Peng L., Lee S., Pearlson G.D., (1995), Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. Psychiatry Res.;61:129–135.

Sgouros S., Goldin J.H., Hockley A.D., Wake M.J., Natarajan K., (1999), Intracranial volume change in childhood. J. Neurosurg.;91:610-616.

Shan Z.Y., Liu J.Z., Sahgal V., Wang B., Yue G.H., (2005), Selective atrophy of left hemisphere and frontal lobe of the brain in old men. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.;60:165-174.

Shen S., Sterr A., (2013) Is DARTEL-based voxel-based morphometry affected by width of smoothing kernel and group size? A study using simulated atrophy. J. Magn. Reson. Imaging.;37:1468-1475.

Shepherd A.M., Laurens K.R., Matheson S.L., Carr V.J., Green M.J., (2012), Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. Neurosci. Biobehav. Rev.;36:1342-1356.

Shin Y.W., Kim D.J., Ha T.H., Park H.J., Moon W.J., Chung E.C., Lee J.M., Kim I.Y., Kim S.I., Kwon J.S., (2005), Sex differences in the human corpus callosum: diffusion tensor imaging study. Neuroreport.; 16:795–798.

Soloff P., Nutche J., Goradia D., Diwadkar V., (2008), Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxel-based morphometry study. Psychiatry Res.; 164:223-236.

Sommer I.E., Aleman A., Somers M., Boks M.P., Kahn R.S., (2008), Sex differences in handedness, asymmetry of the planum temporale and functional language lateralization. Brain Res.; 1206:76-88.

Sowell E.R., Peterson B.S., Kan E., Woods R.P., Yoshii J., Bansal R., Xu D., Zhu H., Thompson P.M., Toga A.W., (2007), Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. Cereb. Cortex.; 17:1550-1560.

Sparks B.F., Friedman S.D., Shaw D.W., Aylward E.H., Echelard D., Artru A.A., Maravilla K.R., Giedd J.N., Munson J., Dawson G., Dager S.R. (2002), Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. Neurology.;59:184-192.

Stevens J.S., Hamann S., (2012), Sex differences in brain activation to emotional stimuli: a meta-analysis of neuroimaging studies. Neuropsychologia.;50:1578-1593.

Sullivan E.V., Rosenbloom M.J., Desmond J.E., Pfefferbaum A., (2001), Sex differences in corpus callosum size: relationship to age and intracranial size. Neurobiol. Aging.;22:603-611.

Sullivan E.V., Rosenbloom M., Serventi K.L., Pfefferbaum A., (2004), Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. Neurobiol. Aging.;25:185-192.

Sullivan E.V., Marsh L., Pfefferbaum A., (2005), Preservation of hippocampal volume throughout adulthood in healthy men and women. Neurobiol. Aging.;26:1093-1098.

Takahashi R., Ishii K., Kakigi T., Yokoyama K., (2011), Gender and age differences in normal adult human brain: voxel-based morphometric study. Hum. Brain Mapp.;32:1050–1058.

Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.Y., Hagino H., Kawasaki Y., Yamashita I., Nohara S., Nakamura K., Seto H., Kurachi M., (2004), Lack of normal gender differences of the perigenual cingulate gyrus in schizophrenia spectrum disorders. A magnetic resonance imaging study. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.;254:273–280.

Takao H., Abe O., Yamasue H., Aoki S., Kasai K., Sasaki H., Ohtomo K., (2010), Aging effects on cerebral asymmetry: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. Magn. Reson. Imaging.;28:65–69.

Tepest R., Jacobi E., Gawronski A., Krug B., Moller-Hartmann W., Lehnhardt F.G., Vogeley K., (2010), Corpus callosum size in adults with high-functioning autism and the relevance of gender. Psychiatry Res.;183:38–43.

Tsoi K. The Hong Kong Brach of the Chinese Cochrane Centre; 2011. Heterogeneity and bias. http://www.hkcochrane.cuhk.edu.hk/hkcochrane/images/3rd_3_Heterogeneity_Bias_final%20[Compatibility%20Mode]. pdf (accessed 21.05.13)

Uematsu A., Matsui M., Tanaka C., Takahashi T., Noguchi K., Suzuki M., Nishijo H., (2012), Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. PLoS One.;7:e46970.

Valera E.M., Faraone S.V., Murray K.E., Seidman L.J., (2007), Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol. Psychiatry.;61:1361–1369.

Van Laere K.J., Dierckx R.A., (2001), Brain perfusion SPECT: age- and sex-related effects correlated with voxel-based morphometric findings in healthy adults. Radiology.;221:810–817.

Wager T.D., Lindquist M.A., Nichols T.E., Kober H., (2009), Van Snellenberg J.X. Evaluating the consistency and specificity of neuroimaging data using meta-analysis. Neuroimage.;45:S210–S221.

Wang L., Shen H., Tang F., Zang Y., Hu D., (2012), Combined structural and resting-state functional MRI analysis of sexual dimorphism in the young adult human brain: an MVPA approach. Neuroimage.;61:931–940.

Welborn B.L., Papademetris X., Reis D.L., Rajeevan N., Bloise S.M., Gray J.R., (2009), Variation in orbitofrontal cortex volume: relation to sex, emotion regulation and affect. Soc. Cogn. Affect. Neurosci.;4:328–339.

Whitwell J.L., Crum W.R., Watt H.C., Fox N.C., (2001), Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. Am. J. Neuroradiol.;22:1483-1489.

Wilke M., Krageloh-Mann I., Holland S.K., (2007), Global and local development of gray and white matter volume in normal children and adolescents. Exp. Brain Res.; 178:296-307.

Witte A.V., Savli M., Holik A., Kasper S., Lanzenberger R., (2010), Regional sex differences in grey matter volume are associated with sex hormones in the young adult human brain. Neuroimage.;49:1205-1212.

Wood J.L., Heitmiller D., Andreasen N.C., Nopoulos P., (2008), Morphology of the ventral frontal cortex: relationship to femininity and social cognition. Cereb. Cortex.; 18:534-540.

Wood J.L., Murko V., Nopoulos P., (2008), Ventral frontal cortex in children: morphology, social cognition and femininity/masculinity. Soc. Cogn. Affect. Neurosci.;3:168-176.

Yamasue H., Abe O., Suga M., Yamada H., Rogers M.A., Aoki S., Kato N., Kasai K., (2008), Sex-linked neuroanatomical basis of human altruistic cooperativeness. Cereb. Cortex.;18:2331-2340.

Yang P., Wang P.N., Chuang K.H., Jong Y.J., Chao T.C., Wu M.T., (2008), Absence of gender effect on children with attention-deficit/hyperactivity disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. Psychiatry Res.; 164:245-253.

Yoshii F., Barker W.W., Chang J.Y., Loewenstein D., Apicella A., Smith D., Boothe T., Ginsberg M.D., Pascal S., Duara R., (1988), Sensitivity of cerebral glucose metabolism to age, gender, brain volume, brain atrophy, and cerebrovascular risk factors. J. Cereb. Blood Flow Metab.;8:654-661.

Ystad M.A., Lundervold A.J., Wehling E., Espeseth T., Rootwelt H., Westlye L.T., Andersson M., Adolfsdottir S., Geitung J.T., Fjell A.M., Reinvang I., Lundervold A., (2009), Hippocampal volumes are important predictors for memory function in elderly women. BMC Med. Imaging.;9:17.

Yurgelun-Todd D.A., Killgore W.D., Young A.D., (2002), Sex differences in cerebral tissue volume and cognitive performance during adolescence. Psychol. Rep.;91:743-757.

Zhang L., Dean D., Liu J.Z., Sahgal V., Wang X., Yue G.H., (2007), Quantifying degeneration of white matter in normal aging using fractal dimension. Neurobiol. Aging.;28:1543-1555.

4 - NEUROSCIENZE E SESSO/GENERE: GUARDANDO IN-DIETRO E AVANTI

Ahmed E.I., Zehr J.L., Schulz K.M., Lorenz B.H., DonCarlos L.L., Sisk C.L., (2008) Pubertal hormones modulate the addition of new cells to sexually dimorphic brain regions. Nat Neurosci 11:995–997. doi:10.1038/nn.2178 pmid:19160494

Allen L.S., Hines M., Shryne J.E., Gorski R.A., (1989) Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. J Neurosci 9:497–506. doi:10.1523/JNEUROSCI.09-02-00497.1989 pmid:2918374

American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th edition). Arlington, VA: APA.

Byne W., (1998) The medial preoptic and anterior hypothalamic regions of the rhesus monkey: cytoarchitectonic comparison with the human and evidence for sexual dimorphism. Brain Res 793:346–350. doi:10.1016/S0006-8993(98)00275-3 pmid:9630719

Byne W., Lasco M.S., Kemether E., Shinwari A., Edgar M.A. Morgello S., Tobet S.A., (2000) The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density. Brain Res 856:254–258.

Byne W., Tobet S.A., Mattiace L.A., Lasco M.S., Kemether E., Edgar M.A., Jones L.B., (2001) The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of variation with sex, sexual orientation, and HIV status. HormBehav 40:86–92.

Carp J., (2012) The secret lives of experiments: methods reporting in the fMRI literature. Neuroimage 63:289–300.

Chung W.C., DeVries G.J., Swaab D., (2002) Sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis in humans may extend into adulthood. J Neurosci 22:1027–1033.

Cohen J., (1988) Statistical power analysis for the behavioral sciences, second edition. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.

Commins D., Yahr P., (1984) Adult testosterone levels influence the morphology of a sexually dimorphic area in the Mongolian gerbil brain. J CompNeurol 224:132–140.

Constantinescu M., Moore D.S., Johnson S.P., Hines M., (2018) Early contributions to infants' mental rotation abilities. Dev Sci 21:e12613.

del Abril A., Segovia S., Guillamon A., (1990) Sexual dimorphism in the parastrial nucleus of the rat preoptic area. Dev Brain Res 52:11-15.

De Vries G.J., Boyle A.P., (1998) Double duty for sex differences in brain. Behav Brain Res 92:213.

Dohler K.D., Coquelin A., Davis F., Hines M., Shryne J.E., Gorski R.A., (1984) Pre-and postnatal influence of testosterone propionate and diethylstilbestrol on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. Brain Res 302:291-295.

Fillingim R.B., King C.D., Riberio-Dasilva M.C., Rahim-Williams B., Riley J.L., (2009) Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. Journal Pain 10:447-485.

Forest M.G., Cathiard A.M., Bertrand J.A., (1973) Evidence of testicular activity in early infancy. J Clin Endocrinol Metab 41:751-760.

Frisen J., (2016) Neurogenesis and gliogenesis in nervous system plasticity and repair. Annu Rev Cell Dev Biol 32:127-141.

Gilmore J.H., Lin W., Prastawa M.W., Looney C.B., Vetsa S.K., Knickmeyer R.C., Evans D.D., Smith J., Hamer R.M., Lieberman J.A., (2007) Regional gray matter growth, sexual dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain. J Neurosci 27:1255-1260.

Golombok S., Rust J., Zervoulis K., Croudace T., Golding J., Hines M., (2008) Developmental trajectories of sex-typed behavior in boys and girls: a longitudinal general population study of children aged 2.5-8 years. Child Dev 79:1583-1593.

Gorski R.A., Gordon J.H., Shryne J.E., Southam A.M., (1978) Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. Brain Res 148:333-346.

Gorski R.A. Harlan R.E., Jacobson C.D., Shryne J.E., Southam A.M., (1980) Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat. J Comp Neurol 193:529-539.

Hanamsagar R., Bilbo S.D., (2016) Sex differences in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders: focus on microglial function and neuroinflammation during development. J Steroid Biochem Mol Biol 160:127133.

Hines M., (2004) Brain gender. New York: Oxford UP.

Hines M., (2015) Gendered development. In: Handbook of child development and developmental science, seventh edition (Lerner RM, Lamb ME, eds), pp 842-887. Hoboken, NJ: Wiley.

Hines M., Davis F.C., Coquelin A., Goy R.W., Gorski R.A., (1985) Sexually dimorphic regions in the medial preoptic area and the bed nucleus of the stria terminalis of the guinea pig brain: a description and an investigation of their relationship to gonadal steroids in adulthood. J Neurosci 5: 40-47.

Hines M., Allen L.S., Gorski R.A., (1992) Sex differences in subregions of the medial nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat. Brain Res 579:321-326.

Hines M., Johnston K., Golombok S., Rust J., Stevens M., Golding J., (2002) Prenatal stress and gender role behavior in girls and boys: a longitudinal, population study. Horm Behav 42:126-134.

Hines M., Pasterski V., Spencer D., Neufeld S., Patalay P., Hindmarsh P.C, Acerini C.L., (2016) Prenatal androgen exposure alters girls' responses to information indicating gender-appropriate behaviour. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 371:20150125.

Hyde J.S., (2005) The gender similarities hypothesis. Am Psychol 60:581–592.

Jacobson C.D., Csernus V.J., Shryne J.E., Gorski R.A., (1981) The influence of gonadectomy, androgen exposure, or a gonadal graft in the neonatal rat on the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. J Neurosci 1:1142-1147.

Joel D., McCarthy M.M., (2016) Incorporating sex as a biological variable in neuropsychiatric research: where are we now and where should we be? Neuropsychopharmacology 42:379.

Joel D., Berman Z., Tavor I., Wexler N., Gaber O., Stein Y., Margulies D.S., (2015) Sex beyond the genitalia: the human brain mosaic. Proc Natl Acad Sci USA 112:15468-15473.

Juraska J.M., (1991) Sex differences in "cognitive" regions of the rat brain: environmental influences. Psychoneuroendocrinology 16:105-119.

Juraska J.M., (1998) Neuralplasticity and the development of sex differences. Annu Rev Sex Res 9:20-38.

Juraska J.M., Kopcik J.R., (1988) Sex and environmental influences on the size and ultrastructure of the rat corpus callosum. Brain Res 450:1-8.

Kaczkurkin A.N., Raznahan A., Satterthwaite T.D., (2018) Sex differences in the developing brain: insights from multimodal neuroimaging. Neuropsychopharmacology 44:71-85.

Knickmeyer R.C., Xia K., Lu Z., Ahn M., Jha S.C., Zou F., Gilmore J.H., (2017) Impact of demographic and obstetric factors on infant brain volumes: a population neuroscience study. Cereb Cortex 27:5616-5625.

Kuiri-Hanninen T., Seuri R., Tyrvainen E., Turpeinen U., Hamalainen E., Stenman U.H., Sankilampi U., (2011) Increased activity of the hypothalamic pituitary-testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. J Clin Endocrinol Metab 96:98–105.

Kung K.T, Browne W.V., Constantinescu M., Noorderhaven R.M., Hines M., (2016) Early postnatal testosterone predicts gender-related differences in early expressive vocabulary. Psychoneuroendocrinology 68:111–116.

Lamminmaki A., Hines M., Kuiri-Hanninen T., Kilpelainen L., Dunkel L., Sankilampi U., (2012) Testosterone measured in infancy predicts subsequent sex-typed behavior in boys and in girls. Horm Behav 61:611–616.

LeVay S., (1991) A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. Science 253:1034–1037.

Luders E., Narr K., Thompson P., Woods R., Rex D., Jancke L., Toga A., (2005) Mapping cortical gray matter in the young adult brain: effects of gender. Neuroimage 26:493–501.

McCarthy M.M., Schlenker E.H., Pfaff D.W., (1993) Enduring consequences of neonatal treatment with antisense oligodeoxynucleotides to estrogen receptor messenger ribonucleic acid on sexual differentiation of rat brain. Endocrinology 133:433–439.

McCarthy M.M., Pickett L.A., VanRyzin J.W., Kight K.E., (2015) Surprising origins of sex differences in the brain. Horm Behav 76:3–10.

Mogil J.S., (2012) Sexdifferences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. Nat Rev Neurosci 13:859.

Murakami S., Arai Y., (1989) Neuronal death in the developing sexually dimorphic periventricular nucleus of preoptic area in the female rat: effect of neonatal androgen treatment. Neurosci Lett 102:185–190.

Nottebohm F., Arnold A.P., (1976) Sexual dimorphism in vocal control areas of the songbird brain. Science 194:211–213.

Pakkenberg H., Voigt J., (1964) Brain weight of the Danes. Cells Tissues Organs 56:297–307.

Pasterski V., Geffner M.E., Brain C., Hindmarsh P., Brook C., Hines M., (2005) Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy playin girls with congenital adrenal hyperplasia. Child Dev 76:264–278.

Pasterski V., Acerini C.L., Dunger D.B., Ong K.K., Hughes I.A., Thankamony A., (2015) Postnatal penile growth concurrent with mini-puberty predicts

later gender-typed behavior: evidence for neurobehavioral effects of the postnatal androgen surge in typically developing boys. Horm Behav 69:98-105.

Phoenix C.H., Goy R.W., Gerall A.A., Young W.C., (1959) Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. Endocrinology 65:163-196.

Raisman G., Field P.M., (1973) Sexual dimorphism in the neurophil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen. Brain Res 54:1-29.

Reich C.G., Taylor M.E., McCarthy M.M., (2009) Differential effects of chronic unpredictable stress on hippocampal CB1 receptors in male and female rats. Behav Brain Res 203:264-269.

Ritchie S.J., Cox S.R., Shen X., Lombardo M.V., Reus L.M., Alloza C., Deary I.J., (2018) Sexdifferences in the adult human brain: evidence from 5216 UK Biobank participants. Cereb Cortex 28:2959-2975.

Roselli C.E., Larkin K., Resko J.A., Stellflug J.N., Stromshak F., (2004) The volume of a sexually dimorphic nucleus in the ovine medial preoptic area/ anterior hypothalamus varies with sexual partner preference. Endocrinology 145:478-483.

Rosnow R.L., Rosenthal R., (1976) The volunteer subject revisited. AustrJPsychol 28:97-108.

Ruigrok A.N., Gholamreza S.K., Lai M.C., Baron-Cohen S., Lombardo M.V., Tait R.J., Suckling J. (2014) A meta-analysis of sex differences in human brain structure. Neurosci Biobehav Rev 39:34-50.

Sanchis-Segura C., Ibanez-Gual M.V., Adrian-Ventura J., Aguirre N., GomezCruz A.J., Avila C., Forn C., (2019) Sex differences in gray matter volume: how many and how large are they really? Biol Sex Differ 10:32.

Schulz K.M., Sisk C.L., (2016) The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development. Neurosci Biobehav Rev 70:148-158.

Senn C.Y., Desmarais S., (2001) Are our recruitment practices for sex studies working across gender? The effect of topic and gender of recruiter on participation rates of university men and women. J Sex Res 38:111–117.

Shaywitz B.A., Shaywitz S.E., Pugh K.R., Constable R.T., Skudlarski P., Fulbright R..., Gore JC (1995) Sex differences in the functional organization of the brain for language. Nature 373:607-609.

Shors T.J., Chua C., Falduto J., (2001) Sex differences and opposite effects of stress on dendritic spine density in the male versus female hippocampus. J Neurosci 21:6292–6297.

Smail P.J., Reyes F.I., Winter J.S., Faiman C., (1981) The fetal hormone environment and its effect on the morphogenesis of the genital system. In: Pediatric andrology (Kogan SJ, Hafez ES, eds), pp9–20. The Hague: Martinus Nijhoff.

Sohrabji F., Welsh C.J., Reddy D.S., (2016) Sex differences in neurological diseases. In: Sex differences in the central nervous system (Shansky RM, ed), pp 297–323. London: Academic.

Tobet S.A., Zahniser D.J., Baum M.J., (1986) Sexual dimorphism in the preoptic/anterior hypothalamic area of ferrets: effects of adult exposure to sex steroids. Brain Res 364:249–257.

Wallen K., (2005) Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. Front Neuroendocrinol 26:7–26.

Wong W.I., Pasterski V.L., Hindmarsh P.C., Geffner M.E., Hines M., (2012) Are there parental socialization effects on the sex-typed behavior of individuals with congenital adrenal hyperplasia? Arch Sex Behav 42:381–391.

Zhou J., Hofman M.A., Gooren L.J., Swaab D.F., (1995) A sex difference in the humanbrain and its relation to transsexuality. Nature 378:68–70.

5 - DIFFERENZE DI GENERE NELLE RETI MORFOLOGICHE CORTICALI

Addis D. R., Wong, A. T., & Schacter D. L., (2007). Remembering the past and imagining the future: Common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. Neuropsychologic, 45(7), 1363–1377.

Bell E. C., Willson M. C., Wilman A. H., Dave S., & Silverstone P. H., (2006). Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. Neuroimage, 30(2), 529–538.

Boisgueheneuc F. D., Levy R., Volle E., Seassau M., Duffau H., Kinkingnehun S., Samson Y., Zhang S., & Dubois B., (2006). Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. Brain, 129(12), 3315–3328.

Buckner R., Hollinshead M., Holmes A., Brohawn D., Fagerness J., OKeefe T., Roffman J., The brain genomics superstruct project, Harvard Dataverse Network (2012).

Chang E. F., Rieger J. W., Johnson K., Berger M. S., Barbaro N. M., & Knight R. T., (2010). Categorical speech representation in human superior temporal gyrus. Nature Neuroscience, 13(11), 1428–1432.

Cohen J., (1988) Statistical power analysis for the behaviors science. 2nd. New Jersey: Laurence Erlbaum Associates, Publishers, Hillsdale

Dale A. M., Fischl B., & Sereno M. I., (1999). Cortical surface-based analysis: I. segmentation and surface reconstruction. Neuroimage, 9(2), 179-194.

De Courten-Myers G. M., (1999). The human cerebral cortex: Gender differences in structure and function. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 58(3), 217-226.

Dhifallah S., Rekik I., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, (2019). Clustering-based multi-view network fusion for estimating brain network atlases of healthy and disordered populations. Journal of Neuroscience Methods, 311 426-435

Diano M., Tamietto M., Celeghin A., Weiskrantz L., Tatu M. K., Bagnis A., Duca S., Geminiani G., Cauda F., & Costa T., (2017). Dynamic changes in amygdala psychophysiological connectivity reveal distinct neural networks for facial expressions of basic emotions. Scientific Reports, 7, 45260.

Fischl B., (2012). Freesurfer. Neuroimage, 62(2), 774.

Gillmore R., Stuart S., Kirkwood A., Hameeduddin A., Woodward N., Broughs A. K., & Meyer T., (2011). Easl and mrecist responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. Journal of Hepatology, 55(6), 1309–1316.

Gur R. E., & Gur R. C., (2016). Sex differences in brain and behavior in adolescence: Findings from the Philadelphia neurodevelopmental cohort. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 70, 159-170.

Gur R. C., & Gur R. E., (2017a). Complementarity of sex differences in brain and behavior: From laeality to multimodal neuroimaging. Journal of Neuroscience Research, 95(1-2), 189-199.

Gur R. C., & Gur R. E., (2017 b). Complementarity of sex differences in brain and behavior: From laterality to multimodal neuroimaging, Journal of Neuroscience Research, 95(1-2), 189-199.

Gur R. C., Mozley P. D., Resnick S. M., Gottlieb G. L., Kohn M., Zimmerman R., Heman G., Atlas S., Grossman R., & Berretta D., (1991). Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. Proceedings of the National Academy of Sciences, 88(7), 2845-2849.

Hedges L. V., & Nowell A., (1995). Sex differences in mental test scores, variability, and numbers of high-scoring individuals. Science, 269(5220), 41-45.

Holmes A. J., Hollinshead M. O., OKeefe T. M., Petrov V. I., Fariello G. R., Wald L. L., Fischl B., Rosen B. R., Mair R. W., Roffman J. L., et al. (2015). Brain genomics superstruct project initial data release with structural, functional, and behavioral measures. Scientific Data, 2, 150031.

Huynh-Thu V. A., Saevs Y., Wehenkel L., & Geurts P., (2012). Statistical interpretation of machine learning-based feature importance scores for biomarker discovery. Bioinformatics, 28(13), 1766-1774.

Im K., Lee J. M., Seo S. W., Kim S. H., Kim S. I., & Na D. L., (2008). Sulcal morphology changes and their relationship with cortical thickness and gyral white matter volume in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. Neuroimage, 43(1), 103-113.

Ingalhalikar M., Smith, A., Parker D., Satterthwaite T. D., Elliott M. A., Ruparel K., Hakonarson H., Gur R. E., Gur R. C., & Verma R., (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. Proceedings of the National Academy of Sciences, 111(2), 823-828.

Jabbi M., Swart M., & Keysers C., (2007). Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex. Neuroimage, 34(4), 1744–1753.

Lisowska A., Rekik I., AbbVie Alzheimer's Association, Alzheimer's Drug Discovery Foundation, Araclon Biotech, Bio-Clinica, Inc., ... & Eisai, Inc.(2018). Joint pairing and structured mapping of convolutional brain morphological multiplexes for early dementia diagnosis. Brain connectivity, 9,(1), 22-36.

Luders E., Narr K. L., Thompson P. M., Rex D. E., Jancke L., Steinmetz H., & Toga A. W. (2004). Gender differences in cortical complexity. Nature Neuroscience, 7(8), 799–800.

Mahjoub I., Mahjoub M. A., & Rekik I., (2018). Brain multiplexes reveal morphological connectional biomarkers fingerprinting late brain dementia states. Scientific Reports, 8(1), 4103.

McGlone J., (1980). Sex differences in human brain asymmetry: A critical survey. Behavioral and Brain Sciences, 3(2), 215-227.

Naito E., Kinomura S., Geyer S., Kawashima R., Roland P. E., & Zilles K., (2000). Fast reaction to different sensory modalities activates common fields in the motor areas, but the anterior cingulate cortex is involved in the speed of reaction. Journal of Neurophysiology, 83(3), 1701–1709.

Roffo G., Melzi S., Castellani U., & Vinciarelli A. (2017). Infinite latent feature selection: a probabilistic latent graph-based ranking approach. In Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision, (pp 1398-1406)

Saarela M. V., Hlushchuk Y., Williams A. C. D. C., Schürmann M., Kalso E., & Hari R., (2006). The compassionate brain: humans detect intensity of pain from another's face. Cerebral Cortex, 17(1), 230-237.

Shen X., Finn E. S., Scheinost D., Rosenberg M. D., Chun M. M., Papademetris X., & Constable R. T., (2017). Using connectome-based predictive modeling to predict individual behavior from brain connectivity. Nature Protocols, 12(3), 506-518.

Singer T., Seymour B., O'doherty J., Kaube H., Dolan R. J., & Frith C. D., (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. Science, 303(5661), 1157–1162.

Singer T., Seymour B., O'doherty J. P., Stephan K. E., Dolan R. J., & Frith C. D., (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. Nature, 439(7075), 466-469.

Singer T., Snozzi R., Bird G., Petrovic P., Silani G., Heinrichs M., & Dolan R. J., (2008). Effects of oxytocin and prosocial behavior on brain responses to direct and vicariously experienced pain. Emotion, 8(6), 781-791.

Singer T., Critchley H. D., & Preuscho K., (2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. Trends in Cognitive Sciences, 13(8), 334-340.

Soussia, M., & Rekik, I. (2018). Unsupervised manifold learning using high-order morphological brain networks derived from t1-w mri for autism diagnosis. Frontiers in Neuroinformatics, 12, 70.

Tian L., Wang J., Yan C., & He Y., (2011). Hemisphere and gender-related differences in small-world brain networks: A resting-state functional mri study. Neuroimage, 54(1), 191-202.

Truzzi A., et al. (2012). Burnout in familial caregivers of patients with demetia. Brazilian Journal of Psychiatry, 34(4), 405–412.

Van Essen D. C., (1997). A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. Nature, 385(6614), 313–318.

Vul E., Harris C., Winkielman P., & Pashler H., (2009). Puzzlingly high correlations in fmri studies of emotion, personality, and social cognition. Perspectives on Psychological Science, 4(3), 274–290.



Wagstyl K., Reardon P. K., Clasen L., Liu S., Messinger A., Leopold D. A., & Bullmore E. T., (2018). Morphometric similarity networks detect microscale cortical organization and predict interindividual cognitive variation. Neuron, 97(45), 1.

6 – DIFFERENZE DI SESSO NELLA MATERIA GRIGIA E BIANCA DEL CERVELLO IN GIOVANI ADULTI SANI: CORRELAZIONI CON LE PRESTAZIONI COGNITIVE

Aitchison J (1986) The statistical analysis of compositional data. (Chapman and Hall, New York).

Andreasen N.C., Flaum M., Swayze V., O'Leary D.S., Alliger R. Cohen G., Ehrhardt J., Yuh W.T., (1993) Intelligence and brain structure in normal individuals. Am J Psychiatry 150:130–134.

Arsuaga J.L., Carretero J.M., Lorenzo C., Gracia A., Martínez I., Bermudez de Castro J.M., Carbonell E., (1997) Size variations in Middle Pleistocene humans. Science 277:1086–1088.

Benton A.L., Hamsher K.deS., Varney N.R., Spreen O., (1983) Contributions to neuropsychological assessment. (Oxford UP, New York).

Besag J., (1986) On the statistical analysis of dirty pictures. J Royal Stat Soc 48:259–302.

Blatter D.D., Bigler E.D., Gale S.D., Johnson S.C., Anderson C.V., Burnett B.M., Parker N. Kurth S., Horn S.D., (1995) Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. Am J Neuroradiol 16:241–251

Boor C.D., (1978) A practical guide to splines. (Springer, New York).

Borgefors G., (1986) Distance transformations in digital images. Comput Vis Graph Image Process 34:344–371

Caplan P.J., Crawford M., Hyde J.S., Richardson J.T.E., (1997) Gender differences in human cognition. (Oxford UP, New York)

Clarke J.M., Zaidel E., (1994) Anatomical-behavioral relationships: corpus callosum morphometry and hemispheric specialization. Behav Brain Res 64:185–202.

Coffey C.E., Lucke J.F., Saxton J.A., Ratcliff G., Unitas L.J., Billig B., Bryan R.N., (1998) Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. Arch Neurol 55:169–179.

Collins D.W., Kimura D., (1997) A large sex difference on a two-dimensional mental rotation task. Behav Neurosci 111:845–849.

Cowell P.E., Turetsky B.T., Gur R.C., Grossman R.I., Shtasel D.L., Gur R.E., (1994) Sex differences in aging of the human frontal and temporal lobe. J Neurosci 14:4748–4755.

Davatzikos C., Resnick S.M., (1998) Sex differences in anatomic measures of interhemispheric connectivity: correlations with cognition in women but not men. Cereb Cortex 8:635–640.

Delgado A.R., Prieto G., (1996) Sex differences in visuospatial ability: do performance factors play such an important role? Mem Cognit 24:504–510.

Delis D.C., Kramer J.H., Kaplan E., Ober B.A., (1987) California verbal learning test: adult version. (Psychological Corporation, San Antonio, TX).

Drislane F.W., Coleman A.E., Schomer D.L., Ives J., Levesque L.A., Seibel M.M., Herzog A.G., (1994) Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. Neurology 44:306–310.

Filipek P.A., Richelme C., Kennedy D.N., Caviness V.S., (1994) The young adult human brain: an MRI-bas ed morphometric analysis. Cereb Cortex 4:344–360.

Geschwind N., Levitsky W., (1968) Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. Science 161:186–187.

Giedd J.N., Snell J.W., Lange N., Rajapakse J.C., Casey B.J., Kozuch P.L., Vaituzis A.C., Vauss Y.C., Hamburger S.D., Kaysen D., Rapoport J.L., (1996a) Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. Cereb Cortex 6:551–560.

Giedd J.N., Vaituzis A.C., Hamburger S.D., Lange N., Rajapakse J.C., Kaysen D., Vauss Y.C., Rapoport J.L., (1996b) Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4–18 years. J Comp Neurol 366:223–230.

Gur R.C., Packer I.K., Hungerbuhler J.P., Reivich M., Obrist W.D., Amarnek W.S., Sackeim H.A., (1980) Differences in the distribution of gray and white matter in human cerebral hemispheres. Science 207:1226–1228.

Gur R.C., Gur R.E., Obrist W.D., Hungerbuhler J.P., Younkin D., Rosen A.D., Skolnick B.E., Reivich M., (1982) Sex and handedness differences in cerebral blood flow during rest and cognitive activity. Science 217:659–661.

Gur R.C, Mozley P.D., Resnick S.M., Gottlieb G.E., Kohn M., Zimmerman R., Herman G., Atlas S., Grossman R., Berretta D., Erwin R., Gur R.E.,

(1991) Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci USA 88:2845-2849.

Gur R.E., Mozley P.D., Resnick S.M., Shtasel D., Kohn M., Zimmerman R., Herman G., Atlas S., Grossman R., Erwin R., Gur R.C., (1991) Magnetic resonance imaging in schizophrenia. I. Volumetric analysis of brain and cerebrospinal fluid. Arch Gen Psychiatry 48:407-412.

Gur R.E., Petty R.G., Turetsky B.I., Gur R.C., (1996) Schizophrenia throughout life: sex differences in severity and profile of symptoms. Schizophr Res 21:1-12.

Harasty J., Double K.L., Halliday G.M., Kril J.J., McRitchie D.A., (1997) Language-associated cortical regions are proportionally larger in the female brain. Arch Neurol 54:171-176.

Hines M., Chiu L., McAdams L.A., Bentler P.M., Lipcamon J., (1992) Cognition and the corpus callosum: verbal fluency, visuospatial ability, and language lateralization related to midsagittal surface areas of callosal subregions. Behav Neurosci 106:3-14.

Hiscock M., Israelian M., Inch R., Jacek C., Hiscock-Kalil C., (1995) Is the re a sex difference in human laterality? II. An exhaustive survey of visual laterality studies from six neuropsychology journals. J Clin Exp Neuropsychol 17:590-610.

Jäncke L., Staiger J., Schlaug G., Huang Y., Steinmetz H., (1997) The relationship between corpus callosum size and forebrain volume. Cereb Cortex 7:48-56.

Jernigan T.L., Press G.A., Hesselink J.R., (1990) Methods for measuring brain morphologic features on magnetic resonance images. Validation and normal aging. Arch Neurol 47:27-32.

Jernigan T.L., Trauner D.A., Hesselink J.R., Tallal P.A., (1991) Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence. Brain 114:2037-2049.

Kareken D.A., Gur R.C., Mozley P.D., Mozley L.H., Saykin A.J., Shtasel D.L., Gur R.E., (1995) Cognitive functioning and neuroanatomic volume measures in schizophrenia. Neuropsychology 9:211-219.

Kleinbaum D.G., Kupper L.L., (1978) Applied regression analysis and other multivariable methods. (Wadsworth, Belmont, CA).

Kohn M.I., Tanna N.K., Herman G.T., Resnick S.M., Mozley P.D., Gur R.E., Alavi A., Zimmerman R.A., Gur R.C., (1991) Analysis of brain and cerebrospinal fluid volumes with MR imaging. I. Methods, reliability, and validation. Radiology 178:115-122.

Luft A.R., Skalej M., Welte D., Kolb R., Burk K., Schulz J.B., Klockgether T., Voigt K., (1998) A new semi automated, three-dimensional technique allowing precise quantification of total and regional cerebellar volume using MRI. Magn Reson Med 40:143–151.

Maccoby E., Jacklin C., (1974) The psychology of sex differences. (Stanford UP, Stanford, CA).

Malm J., Kristensen B., Karlsson T., Carlberg B., Fagerlund M., Olsson T., (1998) Cognitive impairment in young adults with infratentorial infarcts. Neurology 51:433-440.

McGivern R.F., Huston J.P., Byrd D., King T., Siegle G.J., Reilly J., (1997) Sex differences in visual recognition memory: support for a sex-related difference in attention in adults and children. Brain Cogn 34:323–336.

Miller A.K., Alston R.L., Corsellis J.A., (1980) Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of man: measurements with an image analyser. Neuropathol Appl Neurobiol 6:119–132.

Pakkenberg H., Voight J., (1964) Brain weight of the Danes. Acta Anat (Basel) 56:297–307.

Passe T.J., Rajagopalan P., Tupler L.A., Byrum C.E., MacFall J.R., Krishnan K.R. (1997) Age and sex effects on brain morphology. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 21:1231–1237.

Payami H., Zareparsi S., Montee K.R., Sexton G.J., Kaye J.A., Bird T.D., Yu C.E., Wijsman E.M., Heston L.L., Litt M., Schellenberg G.D., (1996) Gender difference in apolipoprotein E associated risk for familial Alzheimer disease: a possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women. Am J Hum Genet 58:803–811.

Pfefferbaum A., Mathalon D.H., Sullivan E.V., Rawles J.M., Zipursky R.B., Lim K.O., (1994) A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. Arch Neurol 51:874–887.

Raz N., Gunning F.M., Head D., Dupuis J.H., McQuain J.M., Briggs S.D., Thornton A.E., Loken W.J., Acker J.D., (1997) Selective aging of human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. Cereb Cortex 7:268–282.

Raz N., Gunning-Dixon F.M., Head D.P., Dupuis J.H., Acker J.D., (1998) Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural MRI. Neuropsychology 12:95–114.

Reiss A.L., Abrams M.T., Singer H.S., Ross J.L., Denckla M.B., (1996) Brain development, gender, and IQ in children: a volumetric imaging study. Brain 119:1763-1774.

Risberg J., Ali Z., Wilson E.M., Wills E.L., Halsey J.H., (1975) Regional cerebral blood flow by 133 xenon inhalation. Stroke 6:142-148.

Saykin A.J., Gur R.C., Gur R.E., Shtasel D.L., Flannery K.A., Mozley L.H., Malamut B.L., Watson B., Mozley P.D., (1995) Normative neuropsychological test performance: effects of age, education, gender and ethnicity. Appl Neuropsychol 2:79–88.

Schlaepfer T.E., Harris G.J., Tien A.Y., Peng L., Lee S., Pearlson G.D., (1995) Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. Psychiatry Res 61:129–135.

Shaywitz B., Shaywitz S.E., Pugh K.R., Constable R.T., Skudlarski P., Fulbright R.K., Bronen R.A., Fletcher J.M., Shankweiler D.P., Katz L., (1995) Sex differences in the functional organization of the brain for language. Nature 373:607-609.

Shtasel D.L., Gur R.E., Mozley P.D., Richards J., Taleff M.M., Heimberg C., Gallacher F., Gur R.C., (1991) Volunteers for biomedical research. Recruitment and screening of normal controls. Arch Gen Psychiatry 48:1022-1025.

Springer S.P., Deutsch G., (1998) Left brain, right brain: perspectives from cognitive neuroscience, 5th Ed. (Freeman, New York).

Steinmetz H., Staiger J.F., Schlaug G., Huang Y., Jäncke L., (1995) Corpus callosum and brain volume in women and men. NeuroReport 6:1002-1004.

Sternberg R., Berg C., eds (1992) Intellectual development. (Cambridge UP, New York).

Van Gorp W.G., Satz P., Mitrushina M., (1990) Neuropsychological processes associated with normal aging. Dev Neuropsychol 6:279-290.

Wechsler D., (1981) Wechsler adult intelligence scale-revised manual. (Psychological Corporation, New York).

Wegesin D.J., (1998) Event-related potentials in homosexual and heterosexual men and women: sex-dimorphic patterns in verbal asymmetries and mental rotation. Brain Cogn 36:73-92.

Weissman M.M., Bland R., Joyce P.R., Newman S., Wells J.E., Wittchen H.U., (1993) Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. J Affect Disord 29:77-84.

Witelson D.F., (1976) Sex and the single hemisphere: specialization of the right hemisphere for spatial processing. Science 193:425–427.

Witelson S.F., (1989) Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. Brain 112:799–835.

Witelson S.F., Glezer II., Kigar D.L., (1995) Women have greater density of neurons in posterior temporal cortex. J Neurosci 15:3418–3428.

Yan M.X.H., Karp J.S., (1994a) Segmentation of 3D MR using an adaptive K-means clustering algorithm. Proc IEEE Med Imaging Conf 4:1529–1533.

Yan M.X.H., Karp J.S., (1994b) Image registration of MR and PET based on surface matching and principal axes fitting. Proc IEEE Med Imaging Conf 4:1677–1681.

Yan M.X.H., Karp J.S., (1995) Information processing in medical imaging. in Information processing in medical imaging, eds Bizais Y, Barillot C, Di-Paol R (Kluwer Academic, Dordrecht, The Netherlands), pp 201–213.

7 – DIFFERENZE LEGATE AL SESSO NELLA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA CON UN FOCUS SULLA DISFUNZIONE CARDIACA IN ONCOLOGIA

Abdul-Rahim A.H., MacIsaac R.L., Jhund P.S., Petrie M.C., Lees K.R., McMurray J.J., et al. (2016). "Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: an analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG)", International Journal Cardiology, vol.209, pp.310–316.

Abston E.D., Barin J.G., Cihakova D., Bucek A., Coronado M.J., Brandt J.E., et al. (2012). "IL-33 independently induces eosinophilic pericarditis and cardiac dilation: ST2 improves cardiac function." Circulation: Heart Failure, n. 5, pp. 366–375.

Araujo-Gutierrez R., Ibarra-Cortez S.H., Estep J.D., Bhimaraj A., Guha A., Hussain I., et al. (2018), "Incidence and outcomes of cancer treatment-related cardiomyopathy among referrals for advanced heart failure." Cardiooncology, vol. 4, n. 3.

Baldeviano G.C., Barin J.G., Talor M.V., Srinivasan S., Bedja D., Zheng D., et al. (2010), "Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy." Circulation Research. n. 106, pp. 1646–1655.

Balmforth C., Simpson J., Shen L., Jhund P.S., Lefkowitz M., Rizkala A.R., et al. (2019) "Outcomes and effect of treatment according to etiology in HFrEF: an analysis of PARADIGM-HF." JACC Heart Failure, n. 7, pp. 457-465.

Bloomfield G.S., Alenezi F., Barasa F.A., Lumsden R., Mayosi B.M., Velazquez E.J. (2015), "Human immunodeficiency virus and heart failure in low- and middle-income countries." JACC: Heart Failure, n. 3 pp. 579–90.

Borovac J.A., Glavas D., Grabovac Z.S., Domic D.S., D'Amario D., Bozic J. (2019), "Catestatin in acutely decompensated heart failure patients: insights from the CATSTAT-HF study." Journal of Clinical Medicine, vol. 8, n. 8, p. 1132.

Bowles E.J., Wellman R., Feigelson H.S., et al. (2012), "Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study.", Journal of the National Cancer Institute, vol. 104, n. 17, pp. 1293–1305.

Bozkurt B., Colvin M., Cook J., Cooper L.T., Deswal A., Fonarow G.C., et al. (2016), "Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association." Circulation, n. 134, pp. 579–646.

Butler J., Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T., Carson P., Cohn J.N., et al. (2010), "Digoxin use and heart failure outcomes: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT).", Congestive Heart Failure, vol. 16, pp. 191–195.

Camilli M., Del Buono M.G., Crea F., Minotti G. (2020), "Acute heart failure twenty-nine years after treatment for childhood cancer." JACC: Cardio Oncology., vol. 2, pp. 316–319.

Cannatà A., Fabris E., Merlo M., Artico M., Gentile P., Pio Loco C., et al. (2020), "Sex differences in the long-term prognosis of dilated cardiomyopathy." Canadian Journal of Cardiology, vol. 36, pp. 37–44.

Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., et al. (2010), "Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy." Journal of American College of Cardiology, vol. 55, pp. 213–220.

Chitturi K.R., Xu J., Araujo-Gutierrez R., Bhimaraj A., Guha A., Hussain I., et al. (2019), "Immune checkpoint inhibitor-related adverse cardiovascular events in patients with lung cancer." Journal of American College of Cardiolology and CardioOncology, vol. 1, n. 2, pp. 182–192.

Cocker M.S., Abdel-Aty H., Strohm O., Friedrich M.G. (2009), "Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance study.", Heart, n. 95, pp. 1925–1930.

Conforti F., Pala L., Bagnardi V., de Pas T., Martinetti M., Viale G., et al. (2018), "Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis." The Lancet, n. 19, pp. 737–746.

Coronado M.J., et al. (2012), "Testosterone and interleukin-11 increase cardiac remodeling during coxsackievirus B3 myocarditis via serpin A 3n." American Journal of Physiology of Heart and Circulation Physiology, n. 302, pp. 1726–1736.

Dagenais G.R., Leong D.P., Rangarajan S., Lanas F., Lopez-Jaramillo P., Gupta R., et al. (2020), Lancet, n. 395, pp. 785-794.

De Bellis A., De Angelis G., Fabris E., Cannatà A., Merlo M., Sinagra G. (2020), "Gender-related differences in heart failure: beyond the "one-sizefits-all" paradigm.", Heart Failure Review, n. 25, pp. 245-255.

Diny N.L., Baldeviano G.C., Talor M.V., Barin J.G., Ong S.F., Bedja D., et al. (2017), "Eosinophil-derived IL-4 drives progression of myocarditis to inflammatory dilated cardiomyopathy." Journal of Experimental Medicine, n. 214, pp. 943-957.

Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J., Cooper H.A., Carson P.E., Domanski M.J. (1999), "Racial differences in the outcome of left ventricular dysfunction." New England Journal of Medicine, vol. 340, n.8, pp. 609–616.

Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., et al. (2008), "Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases." European Heart Journal, n. 29, pp. 270-276.

Fairweather D., Cooper L.T. Jr, Blauwet L.A. (2013), "Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy." Current Problems in Cardiology, n. 38, pp. 7-46.

Fairweather D., Coronado M.J., Garton A.E., Dziedzic J.L., Bucek A., Cooper L.T. Jr, et al. (2014), "Sex differences in translocator protein 18 kDa (TSPO) in the heart: implications for imaging myocardial inflammation." Journal of Cardiovascular Translational Research, n. 7, pp. 192–202.

Feingold B., Mahle W.T., Auerbach S., Clemens P., Domenighetti A.A., Jefferies J.L., et al. (2017), "Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a scientific statement from the American Heart Association." Circulation, n. 136, pp. 200-231.

Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J., Van Veldhuisen D.J., Parkhomenko A., Borbola J., et al. (2005), "Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)." European Heart Journal, n. 26, pp. 215-225.

Force T., Krause D.S., Van Etten R.A. (2007), "Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition." Nature Review Cancer, n. 7, pp. 332-344.

Frères P., Bouznad N., Servais L., Josse C., Wenric S., Poncin A., et al. (2018), "Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients." BMC Cancer, n. 18, p. 102.

Friedrich E.B., Böhm M. (2007), "Management of end stage heart failure." Heart, n. 93, pp. 626-631.

Frisancho-Kiss S., et al. (2009), "Gonadectomy of male BALB/c mice increases Tim-3(+) alternatively activated M2 macrophages, Tim-3(+) T cells, Th2 cells and Treg in the heart during acute coxsackievirus-induced myocarditis." Brain Behavior and Immunity, n. 23, pp. 649–657.

Fudim M., Sayeed S., Xu H., Matsouaka R.A., Heidenreich P.A., Velazquez E.J., et al. (2020), "Representativeness of the PIONEER-HF clinical trial population in patients hospitalized with heart failure and reduced ejection fraction." Circulation and Heart Failure, n. 13, Article ID e006645.

Gu J., Noe A., Chandra P., Al-Fayoumi S., Ligue-ros-Saylan M., Sarangapani R., et al. (2010), "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi)." Journal of Clinical Pharmacology, n. 50, pp. 401–414.

Halliday B.P., Gulati A., Ali A., Newsome S., Lota A., Tayal U., et al. (2018) "Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy." European Journal of Heart Failure, n. 20, pp. 1392-1400.

Hantson P. (2019), "Mechanisms of toxic cardiomyopathy." Clinical Toxicology Program, n. 57, pp. 1-9.

Hershberger R.E., Hedges D.J., Morales A. (2013), "Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture." Nature Review Cardiology, n. 10, pp. 531-547.

Hershberger R.E., Morales A., Siegfried J.D. (2010), "Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals." Genetics in Medicine, n. 12, pp. 655-667.

Howard E., Steingart R.M., Armstrong G.T., Lyon A.R., Armenian S.H., Teresa Voso M., et al. (2019), "Cardiovascular events in cancer survivors." Seminars in Oncology, n. 46, pp. 426–432.

Ito S., Satoh M., Tamaki Y., Gotou H., Charney A., Okino N., et al. (2015), "Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction." Hypertension Research, n. 38, pp. 269–275.

Krum H., Mohacsi P., Katus H.A., Tendera M., Rouleau J.L., Fowler M.B., et al. (2006), "Are beta-blockers needed in patients receiving spironolactone for severe chronic heart failure? An analysis of the COPERNICUS study." American Heart Journal, n. 151, pp. 55–61.

Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J.L. Jr, Sebag I.A., et al. (2014), "Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab." Journal of American College of Cardiology 2n. 63, pp. 809–816.

Lam C.S.P., Arnott C., Beale A.L., et al. (2019), "Sex differences in heart failure." European Heart Journal, n.40, pp. 3859–3868.

Limacher M.C., Yusuf S., for the SOLVD Investigators (1993), "Gender differences in presentation, morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD): a preliminary report." In: Wenger N.K., Speroff L., Packard B., editors. Cardiovascular health and disease in women. Greenwich: Le Jacq Communications; pp. 345–348.

Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Mone S.M., Goorin A.M., Sallan S.E., Sanders S.P., et al. (1995), "Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer." National English Journal of Medicine, n. 332, pp. 1738–1743.

Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., et al. (2012), "Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010." The Lancet, n. 380, pp. 2095–2128.

Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D., Moss A.J., Seidman C.E., Young J.B.; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention Circulation 2006; n. 113, pp. 1807–1816.

McKenna W.J., Maron B.J., Thiene G., (2017), "Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies." Circulation Research, n. 121, pp. 722–730.

McMurray J.J. (2011), "CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin- aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure." European Journal of Heart Failure, n. 13, pp. 929–936.

Meiners B., Shenoy C., Zordoky B.N. (2018), "Clinical and preclinical evidence of sex-related differences in anthracycline-induced cardiotoxicity." Biology of Sex Differences, n. 9, p. 38.

Melchert R.B., Welder A.A. (1995), "Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids." Medicine and Science in Sports and Exercise, n. 27, pp. 1252–1262.

MERIT-HF Study Group (1999), "Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF)." The Lancet, n. 353, pp.2001–2007.

Mulder B.A., Damman K., Van Veldhuisen D.J., Van Gelder I.C., Rienstra M. (2017), "Heart rate and outcome in heart failure with reduced ejection fraction: differences between atrial fibrillation and sinus rhythm-a CIBIS II analysis." Clinical Cardiology, n. 40, pp. 740–745.

Myers J.M., et al. (2016), "Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis." JCI Insight. n.1, Article ID e85851.

Myrehaug S., Pintilie M., Yun L., Crump M., Tsang R.W., Meyer R.M., et al. (2010), "A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease.", Blood, n. 116, pp. 2237–2240.

O'Meara E., Clayton T., McEntegart M.B., McMurray J.J., Piña I.L., Granger C.B., et al. (2007), "Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program." Circulation, 2007;115:3111–20.

Oliveira G.H., Dupont M., Naftel D., Myers S.L., Yuan Y., Tang W.H., et al. (2014), "Increased need for right ventricular support in patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing mechanical circulatory support: outcomes from the INTERMACS Registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support)." Journal of American College of Cardiology, n. 63, pp. 240–248.

Oliveira G.H., Hardaway B.W., Kucheryavaya A.Y., Stehlik J., Edwards L.B., Taylor D.O. (2012), "Characteristics and survival of patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing heart transplantation." Journal of Heart and Lung Transplantation, n. 31, pp. 805–810.

Pereira Nunes M.C., Beaton A., Acquatella H., Bern C., Bolger A.F., Echeverría L.E., et al. (2018), "Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management, a scientific statement from the American Heart Association.", Circulation, n. 138, pp. 169–209.

Perez I.E., Taveras Alam S., Hernandez G.A., Sancassani R. (2019), "Cancer therapy-related cardiac dysfunction: an overview for the clinician.", Clinical Medicine Insights: Cardiology, n. 13, Article ID 117954681986644

Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F., Roniker B., et al. (2003), "Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction." New England Journal of Medicine, n. 348, pp. 1309–1321.

Pitt B., Zannad F., Remme W.J., Cody R., Castaigne A., Perez A., et al. (1999), "The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure." New England Journal of Medicine, n. 341, pp. 709–717.

Ponikowski P., Voors A.V., Anker S.D., ESC Scientific Document Group, et al. (2016), "ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)." European Heart Journal, n. 27, pp. 2129–2200.

Rahimtoola S.H. (2004), "Digitalis therapy for patients in clinical heart failure." Circulation, n. 109, pp. 2942–2946.

Rathore S.S., Wang Y., Krumholz H.M. (2002), "Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure." New England Journal of Medicine, n. 347, pp. 1403–1411.

Regitz-Zagrosek V., Kararigas G. (2017), "Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease." Physiology Reviews, n. 97, pp. 1–37.

Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., O'Connell J., et al. (1996), "Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies." Circulation, n. 96, pp. 841–842.

Savarese G., Vedin O., D'Amario D., Uijl A., Dahlström U., Rosano G., et al. (2019), "Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure." JACC: Heart Failure, n. 7, pp. 306–317.

Saxon L.A., Stevenson W.G., Middlekauff H.R., Fonarow G., Woo M., Moser D., et al. (1993), "Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy." American Journal of Cardiology, n. 72, pp. 62–65.

Scheuer J., Malhotra A., Schaible T.F., Capasso J. (1987), "Effects of gonadectomy and hormonal replacement on rat hearts." Circulation Research, n. 61, pp. 12–9.

Schultheiss H., Fairweather D., Caforio A.L.P., et al. (2019), "Dilated cardiomyopathy." Nature Reviews Disease Primers, n. 5, pp. 32.

Senkus E., Jassem J. (2011), "Cardiovascular effects of systemic cancer treatment." Cancer Treatments Reviews, n. 37, pp. 300–311.

Sheppard R., Bedi M., Kubota T., Semigran M.J., Dec W., Holubkov R., et al. (2005), "Myocardial expression of fas and recovery of left ventricular function in patients with recent-onset cardiomyopathy." Journal of American College of Cardiology, n. 46, pp. 1036–1042.

Silber J.H., Jakacki R.I., Larsen R.L., Goldwein J.W. (1993), "Barber G increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls." Medical and Pediatrical Oncology, n. 21, pp. 477–479.

Sinagra G., Fabris E., Romani S., Negri F., Stolfo D., Brun F., Merlo M. (2019), "Dilated cardiomyopathy at the crossroad: multidisciplinary approach." In: Sinagra G., Merlo M., Pinamonti B., editors. "Dilated cardiomyopathy: from genetics to clinical management." Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 15.

Stergiopoulos K., Lima F.V. (2019), "Peripartum cardiomyopathy-diagnosis, management, and long term implications." Trends of Cardiovascular Medicine, n. 29, pp. 164–73.

Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D., Sleeper L., Orav E.J., Clunie S., et al. (2006), "Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children." JAMA, n. 296, pp. 1867–1876.

Tsutsui H., Momomura S.I., Yamashina A., Shimokawa H., Kihara Y., Saito Y., et al. (2019), "Kawasaki Y; J-SHIFT Study Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in Japanese patients with chronic heart failure-J-SHIFT study." Circulation Journal, n. 83, pp. 2049–2060.

Van der Veldt A.A., et al. (2008), "Predictive factors for severe toxicity of sunitinib in unselected patients with advanced renal cell cancer." British Journal of Cancer, n. 99, pp. 259–65.

Vary T.C., Kimball S.R., Sumner A. (2007), "Sex-dependent differences in the regulation of myocardial protein synthesis following long-term ethanol consumption." American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, n. 292, pp. 778–87.

Vicent L., Ayesta A., Esteban-Fernández A., Gómez-Bueno M., de-Juan J., Díez-Villanueva P., et al. (2019), "Sex influence on the efficacy and safety of Sacubitril/valsartan." Cardiology, n. 142, pp. 73–78.

Vitale C,. Mendelsohn M.E., Rosano G.M.C. (2009), "Gender differences in the cardiovascular effect of sex hormones." Nature Reviews Cardiology, n. 6, pp. 532–542.

Vitali Serdoz L., Lutman C., Cadamuro E., Barbati G., Zecchin M., Merlo M., et al. (2017), "Conflicting gender-related differences in the natural history of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy." Epidemiology Biostatistic and Public Health, n. 14, p. 3.

Vos T., et al. (GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators), (2016), "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015." The Lancet, n. 388, pp. 1545–1602.

Wang L., Tan T.C., Halpern E.F., Neilan T.G., Francis S.A., Picard M.H., et al. (2015), "Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy." American Journal of Cardiology, n. 116, pp. 442–446.

Wang S. (2019), "Sex differences in cancer immunotherapy efficacy, biomarkers and therapeutic strategy." Molecules, n. 24, p. 3214.

Yeh E.T., Bickford C.L. (2009), "Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management." Journal of American College of Cardiology, n. 53, pp. 2231–2247.

Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., et al. (2016), "ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)." European Heart Journal, n. 37, pp. 2768–2801.

Zardavas D., Suter T.M., Van Veldhuisen D.J., Steinseifer J., Noe J., Lauer S., et al. (2017), "Role of troponins I and T and N- terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer receiving trastuzumab: a Herceptin adjuvant study cardiac marker substudy." Journal of Clinical Oncology, n. 35, pp. 878–884.

INDICE DOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUS

8 - IL SESSO BIOLOGICO INFLUENZA LA NEUROBIOLOGIA DELL'AUTISMO

American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 20004th edn text revision (DSM-IV-TR)Washington, DCAmerican Psychiatric Publishing, Inc.

Ashburner J., (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm, Neuroimage, vol. 38 (pg. 95-113)

Ashburner J., Friston K.J., (2000) Voxel-based morphometry—the methods, Neuroimage, vol. 11 6 Pt 1(pg. 805-21)

Asperger H., Frith U., (1944/1991), 'Autistic psychopathy' in childhood, Autism and Asperger syndrome, Cambridge, UKCambridge University Press(pg. 37-92)

Attwood T., (2006), The pattern of abilities and development of girls with Asperger's syndrome, Asperger's and girls, Arlington, TXFuture Horisons, Inc.

Bagby R.M., Parker J.D., Taylor G.J., (1994), The twenty-item Toronto Alexithymia Scale—I. Item selection and cross-validation of the factor structure, J Psychosom Res, vol. 38 (pg. 23-32)

Baron-Cohen S., (2002), The extreme male brain theory of autism, Trends Cogn Sci, vol. 6 (pg. 248-54)

Baron-Cohen S., Lombardo M.V., Auyeung B., Ashwin E., Chakrabarti B., Knickmeyer R., (2011), Why are autism spectrum conditions more prevalent in males?, PLoS Biol, vol. 9 pg. e1001081

Baron-Cohen S., Scott F.J., Allison C., Williams J., Bolton P., Matthews F.E., et al. (2009), Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study, Br J Psychiatry, vol. 194 (pg. 500-9)

Baron-Cohen S., Wheelwright S. (2004), The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences, J Autism Dev Disord, vol. 34 (pg. 163-75)

Baron-Cohen S., Wheelwright S., Hill J., Raste Y., Plumb I. (2001a), The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism, J Child Psychol Psychiatry, vol. 42 (pg. 241-51)

Baron-Cohen S., Wheelwright S., Robinson J., Woodbury-Smith M., (2005), The Adult Asperger Assessment (AAA): a diagnostic method, J Autism Dev Disord, vol. 35 (pg. 807-19)

Baron-Cohen S., Wheelwright S., Skinner R., Martin J., Clubley E., (2001b), The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians, J Autism Dev Disord, vol. 31 (pg. 5-17)

Beacher F.D., Minati L., Baron-Cohen S., Lombardo M.V., Lai M.C., Gray M.A., et al. (2012a), Autism attenuates sex differences in brain structure: a combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study, AJNR Am J Neuroradiol, vol. 33 (pg. 83-9)

Beacher F.D., Radulescu E., Minati L., Baron-Cohen S., Lombardo M.V., Lai M.C., et al. (2012b), Sex differences and autism: brain function during verbal fluency and mental rotation, PLoS One., vol. 7 pg. e38355

Bejerot S., Eriksson J.M., Bonde S., Carlstrom K., Humble M.B., Eriksson E. (2012), The extreme male brain revisited: gender coherence in adults with autism spectrum disorder, Br J Psychiatry, vol. 201 (pg. 116-23)

Bloss C.S., Courchesne E., (2007), MRI neuroanatomy in young girls with autism: a preliminary study, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, vol. 46 (pg. 515-23)

Bolte S., Duketis E., Poustka F., Holtmann M., (2011), Sex differences in cognitive domains and their clinical correlates in higher-functioning autism spectrum disorders, Autism, vol. 15 (pg. 497-511)

Breedlove S.M. (2010) Minireview: organizational hypothesis: instances of the fingerpost, Endocrinology, vol. 151 (pg. 4116-22)

Brugha T.S., McManus S., Bankart J., Scott F., Purdon S., Smith J., et al. (2011), Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England, Arch Gen Psychiatry, vol. 68 (pg. 459-65)

Calderoni S., Retico A., Biagi L., Tancredi R., Muratori F., Tosetti M., (2012), Female children with autism spectrum disorder: an insight from mass-univariate and pattern classification analyses, Neuroimage, vol. 59 (pg. 1013-22)

Carter A.S., Black D.O., Tewani S., Connolly C.E., Kadlec M.B., Tager-Flusberg H., (2007) Sex differences in toddlers with autism spectrum disorders, J Autism Dev Disord, vol. 37 (pg. 86-97)

Cheslack-Postava K., Jordan-Young R.M. (2012), Autism spectrum disorders: toward a gendered embodiment model, Soc Sci Med, vol. 74 (pg. 1667-74)

Chumbley J.R., Friston K.J. (2009), False discovery rate revisited: FDR and topological inference using Gaussian random fields, Neuroimage, vol. 44 (pg. 62-70)

Clark A.S., MacLusky N.J., Goldman-Rakic P.S., (1988), Androgen binding and metabolism in the cerebral cortex of the developing rhesus monkey, Endocrinology, vol. 123 (pg. 932-40)

Craig M.C., Zaman S.H., Daly E.M., Cutter W.J., Robertson D.M., Hallahan B., et al. (2007), Women with autistic-spectrum disorder: magnetic resonance imaging study of brain anatomy, Br I Psychiatry, vol. 191 (pg. 224-8)

Deoni S.C., Williams S.C., Jezzard P., Suckling J., Murphy D.G, Jones DK. Standardized structural magnetic resonance imaging in multicentre studies using quantitative T1 and T2 imaging at 1.5 T, Neuroimage, 2008, vol. 40 (pg. 662-71)

Ecker C., Ginestet C., Feng Y., Johnston P., Lombardo M.V., Lai M.C., et al. (2013), Brain surface anatomy in adults with autism: the relationship between surface area, cortical thickness, and autistic symptoms, JAMA Psychiatry, vol. 70 (pg. 59-70)

Ecker C., Suckling J., Deoni S.C., Lombardo M.V., Bullmore E.T., Baron-Cohen S., et al. (2012), Brain anatomy and its relationship to behavior in adults with autism spectrum disorder: a multicenter magnetic resonance imaging study, Arch Gen Psychiatry, vol. 69 (pg. 195-209)

Gilman S.R., Iossifov I., Levy D., Ronemus M., Wigler M., Vitkup D., (2011), Rare de novo variants associated with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses, Neuron, vol. 70 (pg. 898-907)

Hall J., Philip R.C., Marwick K., Whalley H.C., Romaniuk L., McIntosh A.M., et al. (2012), Social cognition, the male brain and the autism spectrum, PLoS One, vol. 7 pg. e49033

Hartley S.L., Sikora D.M., (2009), Sex differences in autism spectrum disorder: an examination of developmental functioning, autistic symptoms, and coexisting behavior problems in toddlers, J Autism Dev Disord, vol. 39 (pg. 1715-22)

Hayasaka S., Phan K.L., Liberzon I., Worsley K.J., Nichols T.E., (2004), Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods, Neuroimage, vol. 22 (pg. 676-87)

Hines M., (2003), Brain gender, New YorkOxford University Press

Holtmann M., Bolte S., Poustka F., (2007), Autism spectrum disorders: sex differences in autistic behaviour domains and coexisting psychopathology, Dev Med Child Neurol, vol. 49 (pg. 361-6)

Idring S., Rai D., Dal H., Dalman C., Sturm H., Zander E., et al. (2012), Autism spectrum disorders in the stockholm youth cohort: design, prevalence and validity, PLoS One, vol. 7 pg. e41280

Ingudomnukul E., Baron-Cohen S., Wheelwright S., Knickmeyer R., (2007), Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions, Horm Behav, vol. 51 (pg. 597-604)

Kim Y.S., Leventhal B.L., Koh Y.J., Fombonne E., Laska E., Lim E.C., et al. (2011), Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample, Am J Psychiatry, vol. 168 (pg. 904-12)

Knickmeyer R.C., Wheelwright S., Baron-Cohen S., (2008), Sex-typical Play: Masculinization/defeminization in girls with an autism spectrum condition, J Autism Dev Disord,, vol. 38 (pg. 1028-35)

Knickmeyer R.C., Wheelwright S., Hoekstra R., Baron-Cohen S., (2006), Age of menarche in females with autism spectrum conditions, Dev Med Child Neurol, vol. 48 (pg. 1007-8)

Kong S.W., Collins C.D., Shimizu-Motohashi Y., Holm I.A., Campbell M.G., Lee I.H., et al. (2012), Characteristics and predictive value of blood transcriptome signature in males with autism spectrum disorders, PLoS One, vol. 7 pg. e49475

Kopp S., Gillberg C., (2011), The Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ)-Revised Extended Version (ASSQ-REV): an instrument for better capturing the autism phenotype in girls? A preliminary study involving 191 clinical cases and community controls, Res Dev Disabil, vol. 32 (pg. 2875-88)

Lai M.C., Lombardo M.V., Chakrabarti B., Baron-Cohen S., (2013), Subgrouping the autism "spectrum": reflections on DSM-5, PLoS Biol, vol. 11 pg. e1001544

Lai M.C., Lombardo M.V., Chakrabarti B., Ecker C., Sadek S.A., Wheelwright S.J., et al. (2012a), Individual differences in brain structure underpin empathizing-systemizing cognitive styles in male adults, Neuroimage, vol. 61 (pg. 1347-54)

Lai M.C., Lombardo M.V., Chakrabarti B., Sadek S.A., Pasco G., Wheelwright S.J., et al. (2010), A shift to randomness of brain oscillations in people with autism, Biol Psychiatry, vol. 68 (pg. 1092-9)

Lai M.C., Lombardo M.V., Pasco G., Ruigrok A.N., Wheelwright S.J., Sadek S.A., et al. (2011), A behavioral comparison of male and female adults with high functioning autism spectrum conditions, PLoS One, vol. 6 pg. e20835

Lai M.C., Lombardo M.V., Ruigrok A.N., Chakrabarti B., Wheelwright S.J., Auyeung B., et al. (2012b), Cognition in males and females with autism: similarities and differences, PLoS One, vol. 7 pg. e47198

Lee N.R., Wallace G.L., Adeyemi E.I., Lopez K.C., Blumenthal J.D., Clasen L.S., et al. (2012), Dosage effects of X and Y chromosomes on language and social functioning in children with supernumerary sex chromosome aneuploidies: implications for idiopathic language impairment and autism spectrum disorders, J Child Psychol Psychiatry, vol. 53 (pg. 1072-81)

Lemon J.M., Gargaro B., Enticott P.G., Rinehart N.J., (2011), Executive functioning in autism spectrum disorders: a gender comparison of response inhibition, J Autism Dev Disord, vol. 41 (pg. 352-6)

Lombardo M.V., Ashwin E., Auyeung B., Chakrabarti B., Lai M.C., Taylor K., et al. (2012a), Fetal programming effects of testosterone on the reward system and behavioral approach tendencies in humans, Biol Psychiatry, vol. 72 (pg. 839-47)

Lombardo M.V., Ashwin E., Auyeung B., Chakrabarti B., Taylor K., Hackett G., et al. (2012b), Fetal testosterone influences sexually dimorphic grey matter in the human brain, J Neurosci, vol. 32 (pg. 674-80)

Lombardo M.V., Chakrabarti B., Bullmore E.T., Baron-Cohen S., (2011), Specialization of right temporo-parietal junction for mentalizing and its relation to social impairments in autism, Neuroimage, vol. 56 (pg. 1832-8)

Lombardo M.V., Chakrabarti B., Bullmore E.T., Sadek S.A., Pasco G., Wheelwright S.J., et al., (2010), Atypical neural self-representation in autism, Brain, vol. 133 Pt 2(pg. 611-24)

Lord C., Risi S., Lambrecht L., Cook E.H.Jr, Leventhal B.L., DiLavore P.C., et al., (2000) The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism, J Autism Dev Disord, vol. 30 (pg. 205-23)

Lord C., Rutter M., Le Couteur A., (1994), Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders, J Autism Dev Disord, vol. 24 (pg. 659-85)

Lord C., Schopler E., (1985), Differences in sex ratios in autism as a function of measured intelligence, J Autism Dev Disord, vol. 15 (pg. 185-93)

Lord C., Schopler E., Revicki D.,. (1982), Sex differences in autism, J Autism Dev Disord, vol. 12 (pg. 317-30)

Lu A.T., Cantor R.M., (2012), Allowing for sex differences increases power in a GWAS of multiplex Autism families, Mol Psychiatry, vol. 17 (pg. 215-22)

Mandy W., Chilvers R., Chowdhury U., Salter G., Seigal A., Skuse D., (2012), Sex differences in autism spectrum disorder: evidence from a large sample of children and adolescents, J Autism Dev Disord, vol. 42 (pg. 1304-13)

Mattila M.L., Kielinen M., Linna S.L., Jussila K., Ebeling H., Bloigu R., et al., (2011), Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study, I Am Acad Child Adolesc Psychiatry, vol. 50 (pg. 583-92 e11)

McCarthy M.M., Arnold A.P., (2011), Reframing sexual differentiation of the brain, Nat Neurosci, vol. 14 (pg. 677-83)

McLennan J.D., Lord C., Schopler E., (1993), Sex differences in higher functioning people with autism, J Autism Dev Disord, vol. 23 (pg. 217-27)

Murphy D.G., Beecham J., Craig M., Ecker C., (2011), Autism in adults. New biological findings and their translational implications to the cost of clinical services, Brain Res, vol. 1380 (pg. 22-33)

Nichols T., Brett M., Andersson J., Wager T., Poline J.B., (2005), Valid conjunction inference with the minimum statistic, Neuroimage, vol. 25 (pg. 653-60)

Nordahl C.W., Lange N., Li D.D., Barnett L.A., Lee A., Buonocore M.H., et al. (2011), Brain enlargement is associated with regression in preschoolage boys with autism spectrum disorders, Proc Natl Acad Sci USA, vol. 108 (pg. 20195-200)

Philip R.C., Dauvermann M.R., Whalley H.C., Baynham K., Lawrie S.M., Stanfield A.C., (2012), A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders, Neurosci Biobehav Rev, vol. 36 (pg. 901-42)

Pilowsky T., Yirmiya N., Shulman C., Dover R., (1998), The Autism Diagnostic Interview-Revised and the Childhood Autism Rating Scale: differences between diagnostic systems and comparison between genders, I Autism Dev Disord, vol. 28 (pg. 143-51)

Puleo C.M., Schmeidler J., Reichenberg A., Kolevzon A., Soorya L.V., Buxbaum J.D., et al., (2012), Advancing paternal age and simplex autism, Autism, vol. 16 (pg. 367-80)

Radua J., Via E., Catani M., Mataix-Cols D., (2011), Voxel-based metaanalysis of regional white-matter volume differences in autism spectrum disorder versus healthy controls, Psychol Med, vol. 41 (pg. 1539-50)

Ramsey J.M., Schwarz E., Guest P.C., van Beveren N.J., Leweke F.M., Rothermundt M., et al., (2012), Molecular sex differences in human serum, PLoS One, vol. 7 pg. e51504

Russell G., Steer C., Golding J., (2011), Social and demographic factors that influence the diagnosis of autistic spectrum disorders, Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, vol. 46 (pg. 1283-93)

Ruta L., Ingudomnukul E., Taylor K., Chakrabarti B., Baron-Cohen S., (2011), Increased serum androstenedione in adults with autism spectrum conditions, Psychoneuroendocrinology, vol. 36 (pg. 1154-63)

Schumann C.M., Barnes C.C., Lord C., Courchesne E., (2009), Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments, Biol Psychiatry, vol. 66 (pg. 942-9)

Schumann C.M., Bloss C.S., Barnes C.C., Wideman G.M., Carper R.A., Akshoomoff N., et al., (2010), Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism, J Neurosci, vol. 30 (pg. 4419-27)

Schwarz E., Guest P.C., Rahmoune H., Wang L., Levin Y., Ingudomnukul E., et al., (2011), Sex-specific serum biomarker patterns in adults with Asperger's syndrome, Mol Psychiatry, vol. 16 (pg. 1213-20)

Solomon M., Miller M., Taylor S.L., Hinshaw S.P., Carter C.S., (2012), Autism symptoms and internalizing psychopathology in girls and boys with autism spectrum disorders, J Autism Dev Disord, vol. 42 (pg. 48-59)

Sparks B.F., Friedman S.D., Shaw D.W., Aylward E.H., Echelard D., Artru A.A., et al. (2002), Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder, Neurology, vol. 59 (pg. 184-92)

Szatmari P., Liu X.Q., Goldberg J., Zwaigenbaum L., Paterson A.D., Woodbury-Smith M., et al., (2012), Sex differences in repetitive stereotyped behaviors in autism: implications for genetic liability, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, vol. 159B (pg. 5-12)

Thiebaut de Schotten M., Ffytche D.H., Bizzi A., Dell'Acqua F., Allin M., Walshe M., et al. (2011), Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography, Neuroimage, vol. 54 (pg. 49-59)

Tsai L.Y., Beisler J.M., (1983), The development of sex differences in infantile autism, Br J Psychiatry, vol. 142 (pg. 373-8)

Tsai L.Y., Stewart M.A., August G., (1981), Implication of sex differences in the familial transmission of infantile autism, J Autism Dev Disord, vol. 11 (pg. 165-73)

Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B., Heindel J.J., Jacobs D.R.Jr, Lee D.H, et al. (2012), Hormones and endocrine-disrupting chemicals:



low-dose effects and nonmonotonic dose responses, Endocr Rev, vol. 33 (pg. 378-455)

Via E., Radua J., Cardoner N., Happe F., Mataix-Cols D., (2011), Metaanalysis of grey matter abnormalities in autism spectrum disorder: should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder?, Arch Gen Psychiatry, vol. 68 (pg. 409-18)

Wechsler D., (1999) Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), New York The Psychological Corporation

Werling D.M., Geschwind D.H., (2013), Sex differences in autism spectrum disorders, Curr Opin Neurol, vol. 26 (pg. 146-53)

Wing L., (1981), Sex ratios in early childhood autism and related conditions, Psychiatry Res, vol. 5 (pg. 129-37)

World Health Organization, (1992), The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines, GenevaWorld Health Organization

Zhang K., Sejnowski T.J., (2000), A universal scaling law between grey matter and white matter of cerebral cortex, Proc Natl Acad Sci USA, vol. 97 (pg. 5621-6)

Zheng Z., Cohn M.J. (2011), Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios, Proc Natl Acad Sci USA, vol. 108 (pg. 16289-94)

9 – PREVALENZA E DISTRIBUZIONE DI GENERE NELLA SIN-DROME METABOLICA

Ahmed A.M. (2008), "Prevalence of Metabolic Syndrome among Patients with Type 2 Diabetes in Aden Governorate" MEFIN, vol. 7, n. 6.

Ahonen T., Saltevo J., Laakso M., Kautiainen H., Kumpusalo E., Vanhala M. (2009), "Gender Differences Relating to Metabolic Syndrome and Proinflammation in Finnish Subjects with Elevated Blood Pressure." Mediators of Inflammation.

Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet, Cleeman Z., Zimmet, James I., Donato Karen (2009), "Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity." Circulation. n. 120, pp. 1640-1645.

INDICE

DOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSI

Alberti K.G., George M.M. (2021), "IDF Consensus on the metabolic syndrome: Definition and treatment." [http://www.idf.org/]

Alexander C.M., Landsman P.B., Teutsch S.M., Haffner S.M. (2005), "NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older." Diabetes, vol. 52, n. 5, pp. 1210-1214.

AlSaraj F., McDermott J.H., Cawood T., McAteer S., Ali M., Tormey W., Cockburn B.N. (2009), "Prevalence of the metabolic syndrome in patients diabetes mellitus." Irish Journal of Medical Science, vol. 178, n. 3, pp. 309-313.

Brown L.K. (2002), "A Waist Is a Terrible Thing to Mind. Central Obesity, the Metabolic Syndrome, and Sleep Apnea Hypopnea Syndrome." Chest, vol. 122, n.3, pp. 774-778.

Cameron Adrian J., Boyko Edward J., Sicree Richard A., Zimmet Paul Z., Söderberg Stefan, Alberti K., George M.M., Tuomilehto Jaakko, Chitson Pierrot, Shaw Jonathan E. (2008), "Central obesity as a precursor to the metabolic syndrome in the AusDiab study and Mauritius.", Obesity, vol. 16, n. 12, pp. 2707-2716.

Campbell C., Nasir K., Sarwar A., Meneghelo R., Carvalho J., Blumenthal R., Santos R. (2009), "Combined Effect of High Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Metabolic Syndrome on Subclinical Coronary Atherosclerosis in White Men Without Clinical Evidence of Myocardial Ischemia." The American Journal of Cardiology. vol. 100, n. 5, pp. 840-843.

Deedwania P.C., Gupta R. (2006), "Management issues in the metabolic syndrome." Journal of Association of Physicians of India, n. 54, pp. 797-810.

Fezeu L., Balkau B., Kengne A.P., Sobyngwi E., Mbanya J.C. (2007), "Metabolic syndrome in a sub-Saharan African setting: central obesity may be the key determinant." Atherosclerosis. vol. 193, n. 1, pp. 70-76.

Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. (2002). "Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey." JAMA, vol. 287, n. 3, pp. 356-359.

He Y., Jiang B., Wang J. (2006), "Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population." Journal of American College of Cardiology, n. 47, pp. 1588-1594.

Ilanne-Parikka P., Eriksson J., Lindström J., Hämäläinen H., Keinänen-Kiukaanniemi S., Laakso M. (2004) "Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Components Findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort." Diabetes Care, vol. 27, n. 9.

Isezuo S.A., Ezunu E. (2005), "Demographic and clinical correlates of metabolic syndrome in Native African type 2 diabetic patients." Journal of National Medical Association. vol. 97, n. 4, pp. 557-563.

Kelliny C., William J., Riesen W., Paccaud F., Bovet P (2008), "Metabolic syndrome according to different definitions in a rapidly developing country of the African region." Cardiovascular Diabetology, n.7, pp. 2-10.

Lara-Castro C., Fu Y., Chung B.H., Garvey W.T. (2007), "Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease." Current Opinion in Lipidology, vol. 18, n. 3, pp. 263-270.

Ogbera A.O., Fasanmade O.A., Chinenye S., Akinlade A. (2009) "Characterization of lipid parameters in diabetes mellitus - a Nigerian report." International Archieves of Medicine, vol. 20, n. 2 (1).

Reaven G. (2002), "Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular diseases." Circulation, n. 106, pp. 286-288.

Renaldi O., Pramono B., Sinorita H., Purnomo L.B., Asdie R.H., Asdie A.H. (2009), "Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome", Acta Medica Indonesiana, vol. 41, n. 1, pp. 20-24.

Vitale C., Marazzi G., Volterrani M., Aloisio A., Rosano G., Fini M. (2006), "Metabolic syndrome." Minerva Medical, vol. 97, n. 3, pp. 219-229.

Wahab K.W., Sani M., Gbadamosi M., Yandutse M. "Frequency and determinants of the metabolic syndrome in apparently healthy adult Nigerians." Tropical Doctor, vol. 38, pp. 224-226.

10 – MORFOLOGIA DISTINTA DEL LOBO FRONTALE IN RAGAZZE E RAGAZZI CON ADHD

Almeida Montes L.G., Prado Alcántara H., Martínez García R.B., De La Torre L.B., Avila Acosta D., Duarte M.G., (2013) Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations, J. Atten. Disord., 17 (8), pp. 641-654, 10.1177/108705471143435122392552

Arnsten A.F., (2009) Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction, CNS Drugs, 23 (Suppl. 1), pp. 33-41, 10.2165/00023210-200923000-0000519621976

Berquin P.C., Giedd J.N., Jacobsen L.K., Hamburger S.D., Krain A.L., Rapoport J.L., Castellanos F.X., (1998) Cerebellum in attention-deficit hype-

ractivity disorder: a morphometric MRI study, Neurol., 50 (4), pp. 1087-1093, 10.1212/WNL.50.4.10879566399

Castellanos F.X., Giedd J.N., Berquin P.C., Walter J.M., Sharp W., Tran T., Vaituzis A.C., Blumenthal J.D., Nelson J., Bastain T.M., Zijdenbos A., Evans A.C., Rapoport J.L., (2001) Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder, Arch. Gen. Psychiatry, 58 (3), pp. 289-295, 10.1001/archpsyc.58.3.28911231836

Castellanos F.X., Lee P.P., Sharp W., Jeffries N.O., Greenstein D.K., Clasen L.S., Blumenthal J.D., James R.S., Ebens C.L., Walter J.M., Zijdenbos A., Evans A.C., Giedd J.N., Rapoport J.L., (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attentiondeficit/hyperactivity disorder, JAMA, 288 (14), pp. 1740-1748, 10.1001/ jama.288.14.1740

Castellanos F.X., Sonuga-Barke E.J., Milham M.P., Tannock R., (2006) Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction, Trends Cogn. Sci., 10 (3), pp. 117-123, 10.1016/j.tics.2006.01.01116460990

Chib V.S., Rangel A., Shimojo S., O'Doherty J.P., (2009) Evidence for a common representation of decision values for dissimilar goods in human ventromedial prefrontal cortex, J. Neurosci., 29 (39), pp. 12315-12320, 10.1523/JNEUROSCI.2575-09.200919793990

Cole W.R., Mostofsky S.H., Larson J.C., Denckla M.B., Mahone E.M., (2008) Age-related changes in motor subtle signs among girls and boys with ADHD, Neurology, 71 (19), pp. 1514-1520, 10.1212/01. wnl.0000334275.57734.5f18981373

Conners C.K., Sitarenios G., Parker J.D., Epstein J.N., (1998) The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity, J. Abnorm. Child Psychol., 26 (4), pp. 257-268, 10.1023/A:10226024006219700518

Denckla M.B., Rudel R.G., (1978) Anomalies of motor development in hyperactive boys, Ann. Neurol., 3 (3), pp. 231-233, 10.1002/ ana.410030308666263

DuPaul G., Power T., Anastopoulos A., Reid R., (1998) ADHD Rating Scal-IV

Euston D.R., Gruber A.J., McNaughton B.L., (2012) The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making, Neuron, 76 (6), pp. 1057-1070, 10.1016/j.neuron.2012.12.00223259943

Ewen J.B., Moher J.S., Lakshmanan B.M., Ryan M., Xavier P., Crone N.E., Denckla M.B., Egeth H., Mahone E.M., (2012) Multiple task interference

is greater in children with ADHD, Dev. Neuropsychol., 37 (2), pp. 119-133, 10.1080/87565641.2011.63245922339226

Fair D.A., Posner J., Nagel B.J., Bathula D., Dias T.G., Mills K.L., Blythe M.S., Giwa A., Schmitt C.F., Nigg J.T., (2010) Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder, Biol. Psychiatry, 68 (12), pp. 1084-1091, 10.1016/j.biopsych.2010.07.00320728873

Fischl B., van der Kouwe A., Destrieux C., Halgren E., Ségonne F., Salat D.H., Busa E., Seidman L.J., Goldstein J., Kennedy D., Caviness V., Makris N., Rosen B., Dale A.M., (2004) Automatically parcellating the human cerebral cortex, Cereb. Cortex, 14 (1), pp. 11-22, 10.1093/cercor/bhg08714654453

Goldberg E., Roediger D., Kucukboyaci N.E., Carlson C., Devinsky O., Kuzniecky R., Halgren E., Thesen T., (2013) Hemispheric asymmetries of cortical volume in the human brain, Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav., 49 (1), pp. 200-210, 10.1016/j.cortex.2011.11.00222176871

Haber S.N., Knutson B., (2010) The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging, Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol., 35 (1), pp. 4-26, 10.1038/npp.2009.12919812543

Hinshaw S.P., Carte E.T., Fan C., Jassy J.S., Owens E.B., (2007) Neuropsychological functioning of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder followed prospectively into adolescence: evidence for continuing deficits?, Neuropsychol., 21 (2), pp. 263-273, 10.1037/0894-4105.21.2.26317402826

Hinshaw S.P., Owens E.B., Sami N., Fargeon S., (2006) Prospective follow-up of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder into adolescence: evidence for continuing cross-domain impairment, J. Consult. Clin. Psychol., 74 (3), pp. 489-499, 10.1037/0022-006X.74.3.48916822106

Holroyd C., Yeung N., (2011) An integrative theory of anterior cingulate cortex function: option selection in hierarchical reinforcement learning, Neural Basis of Motivational and Cognitive Control, The MIT, Press, pp. 333-349

Itami S., Uno H., (2002) Orbitofrontal cortex dysfunction in attention-deficit hyperactivity disorder revealed by reversal and extinction tasks, Neuroreport, 13 (18), pp. 2453-2457, 10.1097/01.wnr.0000047687.08940.4212499848

Jensen P.S., Rubio-Stipec M., Canino G., Bird H.R., Dulcan M.K., Schwab-Stone M.E., Lahey B.B., (1999) Parent and child contributions to diagnosis of mental disorder: are both informants always necessary?, J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 38 (12), pp. 1569-1579, 10.1097/00004583-199912000-0001910596258

Koelkebeck K., Miyata J., Kubota M., Kohl W., Son S., Fukuyama H., Sawamoto N., Takahashi H., Murai T., (2014) The contribution of cortical thickness and surface area to gray matter asymmetries in the healthy human brain, Hum. Brain Mapp., 35 (12), pp. 6011-6022, 10.1002/hbm.2260125082171

Kramer J.H., Quitania L., Dean D., Neuhaus J., Rosen H.J., Halabi C., Weiner M.W., Magnotta V.A., Delis D.C., Miller B.L., (2007) Magnetic resonance imaging correlates of set shifting, J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS, 13 (3), pp. 386-392, 10.1017/S135561770707056717445286

Lahey B.B., Hartung C.M., Loney J., Pelham W.E., Chronis A.M., Lee S.S., (2007) Are there sex differences in the predictive validity of DSM-IV ADHD among younger children?, J. Clin. Child Adolesc. Psychol. Off. J. Soc. Clin. Child Adolesc. Psychol. Am. Psychol. Assoc. Div. 53, 36 (2), pp. 113-126, 10.1080/1537441070127406617484685

Lenroot R.K., Gogtay N., Greenstein D.K., Wells E.M., Wallace G.L., Clasen L.S., Blumenthal J.D., Lerch J., Zijdenbos A.P., Evans A.C., Thompson P.M., Giedd J.N., (2007) Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence, Neuroimage, 36 (4), pp. 1065-1073, 10.1016/j.neuroimage.2007.03.05317513132

Luman M., Tripp G., Scheres A., (2010) Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda, Neurosci. Biobehav. Rev., 34 (5), pp. 744-754, 10.1016/j.neubio-rev.2009.11.02119944715

MacNeil L.K., Xavier P., Garvey M.A., Gilbert D.L., Ranta M.E., Denckla M.B., Mostofsky S.H., (2011) Quantifying excessive mirror overflow in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, Neurology, 76 (7), pp. 622-628, 10.1212/WNL.0b013e31820c305221321336

Mahone E.M., (2012) Neuropsychiatric differences between boys and girls with ADHD, Psychiatr. Times, 29, p. 6

Mahone E.M., Ranta M.E., Crocetti D., O'Brien J., Kaufmann W.E., Denckla M.B., Mostofsky S.H., (2011) Comprehensive examination of frontal regions in boys and girls with attention-deficit/hyperactivity disorder, J. Int. Neuropsychol. Soc., 17 (6), pp. 1047-1057, 10.1017/S135561771100105621923979

Montes L.G., Ricardo-Garcell J., De la Torre L.B., Alcántara H.P., García R.B., Acosta D.A., Bouzas A.F., (2011) Cerebellar gray matter density in females with ADHD combined type: a cross-sectional voxel-based morphometry study, J. Atten. Disord., 15 (5), pp. 368-381, 10.1177/108705471036 642121490174

Mostofsky S.H., Cooper K.L., Kates W.R., Denckla M.B., Kaufmann W.E., (2002) Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder, Biol. Psychiatry, 52 (8), pp. 785-794, 10.1016/S0006-3223(02)01412-912372650

Mostofsky S.H., Newschaffer C.J., Denckla M.B., (2003) Overflow movements predict impaired response inhibition in children with ADHD, Percept. Mot. Skills, 97 (3 2), pp. 1315-1331, 10.2466/pms.2003.97.3f.131515002876

Mostofsky S.H., Reiss A.L., Lockhart P., Denckla M.B., (1998) Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder, J. Child Neurol., 13 (9), pp. 434-439, 10.1177/0883073898013009049733289

O'Brien J.W., Dowell L.R., Mostofsky S.H., Denckla M.B., Mahone E.M., (2010) Neuropsychological profile of executive function in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder, Arch. Clin. Neuropsychol., 25 (7), pp. 656-670, 10.1093/arclin/acq05020639299

Qiu A., Crocetti D., Adler M., Mahone E.M., Denckla M.B., Miller M.I., Mostofsky S.H., (2009) Basal ganglia volume and shape in children with attention deficit hyperactivity disorder, Am. J. Psychiatry, 166 (1), pp. 74-82, 10.1176/appi.ajp.2008.0803042619015232

Ranta M.E., Chen M., Crocetti D., Prince J.L., Subramaniam K., Fischl B., Kaufmann W.E., Mostofsky S.H., (2014) Automated MRI parcellation of the frontal lobe, Hum. Brain Mapp., 35, pp. 2009-2026, 10.1002/hbm.2230923897577

Ranta M.E., Crocetti D., Clauss J.A., Kraut M.A., Mostofsky S.H., Kaufmann W.E., (2009) Manual MRI parcellation of the frontal lobe, Psychiatry Res, 172 (2), pp. 147-154, 10.1016/j.pscychresns.2009.01.00619324532

Reich W., Welner Z., Herjanic B., (1997) Diagnostic Interview for Children and Adolescents-IV, MHSRubia K., Taylor E., Smith A.B., Oksanen H., Overmeyer S., Newman S., Oksannen H., (2001) Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity, Br J Psychiatry, 179, pp. 138-143, 10.1192/bjp.179.2.13811483475

Rucklidge J.J., (2010) Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder, Psychiatr. Clin. North Am., 33 (2), pp. 357-373, 10.1016/j. psc.2010.01.00620385342

Seidman L.J., Valera E.M., Makris N., (2005) Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder, Biol. Psychiatry, 57 (11), pp. 1263-1272, 10.1016/j.biopsych.2004.11.01915949998

Shaw P., Eckstrand K., Sharp W., Blumenthal J., Lerch J.P., Greenstein D., Clasen L., Evans A., Giedd J., Rapoport J.L., (2007) Attention-defi-

cit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 104 (49), pp. 19649-19654, 10.1073/ pnas.070774110418024590

Shaw P., Gilliam M., Liverpool M., Weddle C., Malek M., Sharp W., Greenstein D., Evans A., Rapoport J., Giedd J., (2011) Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder, Am. J. Psychiatry, 168 (2), pp. 143-151, 10.1176/appi. aip.2010.1003038521159727

Shaw P., Lalonde F., Lepage C., et al., (2009) Development of cortical asymmetry in typically developing children and its disruption in attentiondeficit/hyperactivity disorder, Arch. Gen. Psychiatry, 66 (8), pp. 888-896, 10.1001/archgenpsychiatry.2009.10319652128

Shaw P., Lerch J., Greenstein D., Sharp W., Clasen L., Evans A., Giedd J., Castellanos F.X., Rapoport J., (2006) Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attentiondeficit/hyperactivity disorder, Arch. Gen. Psychiatry, 63 (5), pp. 540-549, 10.1001/archpsyc.63.5.54016651511

Shaw P., Malek M., Watson B., Sharp W., Evans A., Greenstein D., (2012) Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/ hyperactivity disorder, Biol. Psychiatry, 72 (3), pp. 191-197, 10.1016/j.biopsych.2012.01.03122418014

Shaw P., Stringaris A., Nigg J., Leibenluft E., (2014) Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder, Am. J. Psychiatry, 171 (3), pp. 276-293, 10.1176/appi.ajp.2013.1307096624480998

Sonuga-Barke E.J., Fairchild G., (2012) Neuroeconomics of attention-deficit/hyperactivity disorder: differential influences of medial, dorsal, and ventral prefrontal brain networks on suboptimal decision making?, Biol. Psychiatry, 72 (2), pp. 126-133, 10.1016/j.biopsych.2012.04.00422560046

Sowell E.R., Thompson P.M., Welcome S.E., Henkenius A.L., Toga A.W., Peterson B.S., (2003) Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, Lancet, 362 (9397), pp. 1699-1707, 10.1016/S0140-6736(03)14842-814643117

Uddin L.Q., Kelly A.M., Biswal B.B., Margulies D.S., Shehzad Z., Shaw D., Ghaffari M., Rotrosen J., Adler L.A., Castellanos F.X., Milham M.P., (2008) Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD, J. Neurosci. Methods, 169 (1), pp. 249-254, 10.1016/j. ineumeth.2007.11.03118190970

Wechsler D., (2002) Wechsler Individual Achievement Test (second edition), WIAT-II

Wechsler, D., (2003) Wechsler Intelligence Scale for Children, fourth edition, WISC-IV

Wodka E.L., Mostofsky S.H., Prahme C., Gidley Larson J.C., Loftis C., Denckla M.B., Mahone E.M., (2008) Process examination of executive function in ADHD: sex and subtype effects, Clin. Neuropsychol., 22 (5), pp. 826-841, 10.1080/1385404070156358318609314

Wolosin S.M., Richardson M.E., Hennessey J.G., Denckla M.B., Mostofsky S.H., (2009) Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD, Hum. Brain Mapp., 30 (1), pp. 175-184, 10.1002/hbm.2049617985349

11 - DIFFERENZA DI GENERE NELLO STRESS OSSIDATIVO: UN NUOVO SGUARDO AI MECCANISMI DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Alonso A., Hernán M.A. (2008), "Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systemic review." Neurology, n. 71, pp. 129–135.

Bae S., Zhang L. (2005), "Gender differences in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in adult rat hearts: focus on Akt and protein kinase C signaling." Journal of Pharmacology Experimental Theraphy, n. 315, pp. 1125–1135.

Barp J., Araújo A.S., Fernandes T.R., et al. (2002), "Myocardial antioxidant and oxidative stress changes due to sex hormones." Brazilian Journal of Medical and Biological Research, n. 35, pp. 1075–1081.

Bell J.R., Bernasochi G.B., Varma U., et al. (2013), "Sex and sex hormones in cardiac stress –mechanistic insights." Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, n. 137, pp. 124–135.

Bellanti F., Matteo M., Rollo T., et al. (2013), "Sex hormones modulate circulating antioxidant enzymes: impact of estrogen therapy.", Redox Biology, n. 1, pp. 340–346.

Bhatia K., Elmarakby A.A., El-Remessey A.B., et al. (2012), "Oxidative-stress contributes to sex differences in angiotensin II-mediated hypertension in spontaneously hypertensive rats." American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, n. 302, pp. 274–282.

Borrás C., Sastre J., Garcia-Sala D., et al. (2003), "Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males." Free Radical Biology and Medicine, n. 34, pp. 546–552.

Brandes R.P., Mügge A. (1997), "Gender differences in the generation of superoxide anions in the rat aorta." Life Science, n. 60, pp. 391-396.

Brown S.A., Hutchinson R., Morrisett J., et al. (1993), "Plasma lipid, lipoprotein cholesterol, and apoprotein distributions in selected US communities." Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, n. 13, pp. 1139-1158.

Canto J.G., Rogers W.J., Goldberg R.J., et al. (2012), "Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality." Journal of American Medical Association, n. 307, pp. 813–822.

Carter C.L., Resnick E.M., Mallampalli M., et al. (2012), "Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research." Journal of Womens Health, n. 21, pp. 1018–1023.

Chen Y., Ji L.L., Liu T.Y., et al. (2011), "Evaluation of gender-related differences in various oxidative stress enzymes in mice." Chinese Journal of Physiology, n. 54, pp. 385–390.

Czubryt M.P., Espira L., Lamoureux L., et al. (2006), "The role of sex in cardiac function and disease." Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, n. 84, pp. 93-109.

Dantas A.P., Franco M.C., Silva-Antonialli M.M., et al. (2004), "Gender differences in superoxide generation in microvessels of hypertensive rats: role of NAD(P)H-oxidase." Cardiovascular Research, n. 61, pp. 22-29.

De Silva T.M., Broughton B.R., Drummond G.R., et al. (2009), "Gender influences cerebral vascular responses to angiotensin II through Nox2-derived reactive oxygen species." Stroke, n. 40, pp. 1091-1097.

Devasagayam T.P., Tilak J.C., Boloor K.K., et al. (2004), "Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects.", Journal of Association of Physicians of India, n. 52 pp. 794–804.

Fortunato R.S., Braga W.M., Ortenzi V.H., et al. (2013), "Sexual dimorphism of thyroid reactive oxygen species production due to higher NADPH oxidase 4 expression in female thyroid glands." Thyroid, n. 23, pp. 111–119.

Franco M.C., Dantas A.P., Akamine E.H., et al. (2002), "Enhanced oxidative stress as a potential mechanism underlying the programming of hypertension in utero." Journal of Cardiovascular Pharmacology, n. 40, pp. 501-509.

Gardner A.W., Parker D.E., Montgomery P.S., et al. (2015), "Gender and racial differences in endothelial oxidative stress and inflammation in patients with symptomatic peripheral artery disease." Journal of Vascular Surgery, n. 61, pp. 1249-1257.

Girouard H., Lessard A., Capone C., et al. (2008), "The neurovascular dysfunction induced by angiotensin II in the mouse neocortex is sexually dimorphic." American Journal of Physiology and Heart Circulation Physiology, n. 294, pp. H156-163.

Goldschmid M.G., Barrett-Connor E., Edelstein S.L., et al. (1994), "Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes." Circulation, n. 89, pp. 991-997.

Gómez-Pérez Y., Gianotti M., Lladó I., et al. (2011), "Sex-dependent effects of high-fat-diet feeding on rat pancreas oxidative stress." Pancreas, n. 40, pp. 682–688.

Goncalves R.P., Guarido K.L., Assreuv J., et al. (2014), "Gender-specific differences in the in situ cardiac function of endotoxemic rats detected by pressure-volume catheter." Shock, n. 42, pp. 415-423.

Grady D., Herrington D., Bittner V., et al. (2002), "Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy (HERS II)." Journal of American Medical Association, n. 288, pp. 49-57.

Gupta A., Wang Y., Spertus J.A., et al. (2014), "Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010." Journal of American College of Cardiology, n. 64, pp. 337–345.

Haidara M.A., Yassin H.Z., Rateb M., et al. (2006), "Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus." Current Vascular Pharmacology, n. 4, 215-227.

Han X., Zhang R., Anderson L., et al. (2014), "Sexual dimorphism in rat aortic endothelial function of streptozotocin-induced diabetes: possible involvement of superoxide and nitric oxide production." European Journal of Pharmacology, n. 723, pp. 442-450.

Heller J., Dogan I., Schulz J.B., et al. (2014), "Evidence for gender differences in cognition, emotion, and quality of life in Parkinson's disease?" Aging Disease, n. 5, pp. 63-75.

Ide T., Tsutsui H., Ohashi N., et al. (2002), "Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women." Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, n. 22, pp. 438-442.

Kamhieh-Milz J., Salama A. (2014), "Oxidative stress is predominant in female but not in male patients with autoimmune thrombocytopenia." Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Article ID 720347.

Kannel W.B. (2002), "The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women." Journal of Gender Specific Medicine, n. 5, pp. 27–37.

Kayali R., Çakatay U., Tekeli F. (2007), "Male rats exhibit higher oxidative protein damage than females of the same chronological age." Mechanism of Ageing and Development, n. 128, pp. 365–369.

Kunsch C., Medford R.M. (1999) "Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature." Circulation Research, n. 85, pp. 753–766.

Landmesser U., Dikalov S., Price S.R. et al. (2003), "Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension." Journal of Clinical Investigation, n. 111, pp. 1201–1209.

Marinho H.S., Real C., Cyrne L. et al. (2014), "Hydrogen peroxide sensing, signaling and regulation of transcription factors." Redox Biology, n. 2, pp. 535–562.

Matarrese P., Colasanti T., Ascione B. et al. (2011), "Gender disparity in susceptibility in oxidative stress and autoantibodies specific to RLIP76 in vascular cells." Antioxidant and Redox Signaling, n. 15, pp. 2825–2836.

Matthews K.A., Crawford S.L., Chae C.U. et al. (2009), "Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopause transition?" Journal of American College of Cardiology, n. 54, pp. 2366–2373.

Miller A.A., De Silva T.M., Jackman K.A. et al. (2007), "Effect of gender and sex hormones on vascular oxidative stress." Clinical Experimental Pharmacology and Physiology, n. 34, 1037–1043.

Miller A.A., Drummond G.R., Mast A.E. et al. (2007), "Effect of gender on NADPH-oxidase activity, expression, and function in the cerebral circulation: role of estrogen." Stroke, n. 38, pp. 2142–2149.

Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K. et al. (2014), "Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury." Antioxididant and Redox Signaling, n. 20, pp. 1126–1167.

Murphy E., Steenbergen C. (2007), "Gender-based differences in mechanisms of protection in myocardial ischemia-reperfusion injury." Cardiovascular Research, n. 75, pp. 478–486.

Parkash J., Felty Q., Roy D. (2006), "Estrogen exerts a spatial and temporal influence on reactive oxygen species generation that precedes calcium uptake in high-capacity mitochondria: implications for rapid nongenomic signaling of cell growth." Biochemistry, n. 45, pp. 2872–2881.

Pervaiz S., Taneja R., Ghaffari S. (2009), "Oxidative stress regulation of stem and progenitor cells." Antioxidant and Redox Signaling, n. 11, 2777-2789.

Pierce J.P., Kievits J., Graustein B. et al. (2009), "Sex differences in the subcellular distribution of angiotensin type 1 receptors and NADPH oxidase subunits in the dendrites of C1 neurons in the rat rostral ventrolateral medulla." Neuroscience. n. 163, pp. 329-338.

Radovanovic D., Nallamothu B.K., Seifert B. et al. (2012), "Temporal trends in treatment of ST-elevation myocardial infarction among men and women in Switzerland between 1997 and 2011." European Heart Journal of Acute Cardiovascular Care, n. 1, pp. 183-191.

Rodford J.L., Torrens C., Siow R.C. et al. (2008), "Endothelial dysfunction and reduced antioxidant protection in an animal model of the developmental origins of cardiovascular disease." Journal of Physiology, n. 586, pp. 4709–4720.

Roeters van Lennep J.E., Westerveld H.T., Erkelens D.W. et al. (2002), "Risk factors for coronary heart disease: implications of gender." Cardiovascular Research, n. 53, pp. 538-549.

Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. (2002), "Risks and benefits of estrogen plus progestin in health postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial." Journal of American Medical Association, n. 288, 321-333.

Shaw L.J., Butler J. (2014), "Targeting priority populations to reduce disparities in cardiovascular care: health equity for all." Journal of American College of Cardiology, n. 64, pp. 346-348.

Singh U., Jialal I. (2006), "Oxidative Stress and atherosclerosis." Pathophysiology. n. 13, pp. 129-142.

Skavdahl M., Steenbergen C., Clark J. et al. (2005), "Estrogen receptormediates male-female differences in the development of pressure overload hypertrophy." American Journal of Physiology of Heart. n. 288, H469-476.

Tiedge M., Lortz S., Drinkgern J. et al. (1997), "Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin producing cells." Diabetes. n. 46, pp. 1733-1742.

Vassalle C., Sciarrino R., Bianchi S. et al. (2012), "Sex-related differences in association of oxidative stress status with coronary artery disease." Fertility and Sterility, n. 97, pp. 414-419.

Viña J., Borrás C., Gambini J. et al. (2005), "Why females live longer than males: control of longevity by sex hormones." Science of Aging Knowledge Environment, pe 17.

Viña J., Gambini J., Lopez-Grueso R. et al. (2011), "Females live longer than males: role of oxidative stress." Current Pharmacology Design, n. 17, pp. 3959-3965.

Vitetta L., Linnane A.W. (2014), "Endocellular regulation of free radicals and hydrogen peroxide: key determinants of the inflammatory response." Inflammopharmacology. n. 22, pp. 69-72.

Wang L., Yuan R., Yao C. et al. (2014), "Effects of resolving D1 on inflammatory responses and oxidative stress of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice." Chinese Medical Journal, n. 127, pp. 803-809.

Wang X., Barber D.A., Lewis D.A. et al. (1997), "Gender and transcriptional regulation of NO synthase and ET-1 in porcine aortic endothelial cells." American Journal of Physiology, n. 273, H1962–1967.

Wong P.S., Randall M.D., Roberts R.E. (2015), "Sex differences in the role of NADPH oxidases in endothelium-dependent vasorelaxation in porcine isolated coronary arteries." Vascular Pharmacology, n. 72, pp. 83-92.

Xue B., Pamidimukkala I., Lubahn D.B. et al. (2007), "Estrogen receptoralpha mediates estrogen protection from angiotensin II-induced hypertension in conscious female mice." American Journal of Physiology Heart and Circulation Physiology n. 292, H1770–1776.

Yang D., Li J., Yuan Z. et al. (2013), "Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials." PLoS One. n. 8, e62329.

Zhang R., Thor D., Han X. et al. (2012), "Sex differences in mesenteric endothelial function of streptozotocin-induced diabetic rats: a shift in the relative importance of EDRFs." American Journal of Physiology Heart and Circulation Physiology, n. 303, pp. H1183-1198.

12 - CONSIDERARE IL SESSO COME UNA VARIABILE BIOLOGI-CA SARÀ PREZIOSO PER LA RICERCA SULLE NEUROSCIENZE

Abel K.M., Drake R., Goldstein J.M., (2010) Sex differences in schizophrenia. Int Rev Psychiatry 22:417-428, doi:10.3109/09540261.2010.51520 5, pmid:21047156.

Archer J., (1975) Rodent sex differences in emotional and related behavior. Behav Biol 14:451-479, doi:10.1016/S0091-6773(75)90636-7, pmid:1100044.

Bangasser D.A., Wiersielis K.R., Khantsis S., (2016) Sex differences in the locus coeruleus-norepinephrine system and its regulation by stress. Brain Res 1641:177-188, doi:10.1016/j.brainres.2015.11.021, pmid:26607253.

Becker J.B., Koob G.F., (2016) Sex differences in animal models: focus on addiction. Pharmacol Rev 68:242-263, doi:10.1124/pr.115.011163, pmid:26772794.

Becker J.B., Arnold A.P., Berkley K.J., Blaustein J.D., Eckel L.A., Hampson E., Herman J.P., Marts S., Sadee W., Steiner M., Taylor J., Young E., (2005) Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. Endocrinology 146:1650-1673, doi:10.1210/en.2004-1142, pmid:15618360.

Becker J.B., Prendergast B.J., Liang J.W., (2016) Female rats are not more variable than male rats: a meta-analysis of neuroscience studies. Biol Sex Differ 7:34, doi:10.1186/s13293-016-0087-5, pmid:27468347.

Beery A.K., Zucker I., (2011) Sex bias in neuroscience and biomedical research. Neurosci Biobehav Rev 35:565-572, doi:10.1016/j.neubiorev.2010.07.002, pmid:20620164.

Breslau N., (2009) The epidemiology of trauma, PTSD, and other posttrauma disorders. Trauma Violence Abuse 10:198-210, doi:10.1177/1524838009334448, pmid:19406860.

Cahill L., Aswad D., (2015) Sex influences on the brain: an issue whose time has come. Neuron 88:1084-1085, doi:10.1016/j.neuron.2015.11.021, pmid:26687218.

Carrier N., Kabbaj M., (2013) Sex differences in the antidepressant-like effects of ketamine. Neuropharmacology 70:27-34, doi:10.1016/j.neuropharm.2012.12.009, pmid:23337256.

Castle D., Sham P., Murray R., (1998) Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. Schizophr Res 33:179–183, doi:10.1016/S0920-9964(98)00070-X, pmid:9789910.

Christensen D.L., Baio J., Van Naarden Braun K., Bilder D., Charles J., Constantino J.N., Daniels J., Durkin M.S., Fitzgerald R.T., Kurzius-Spencer M., Lee L.C., Pettygrove S., Robinson C., Schulz E., Wells C., Wingate M.S., Zahorodny W., Yeargin-Allsopp M., (2016) Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years: autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United StaINDICE

OOKECM JOURNAL N. 2 - MEDICINA DI GENERE - DALLA NEUROBIOLOGIA AD UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA INCLUSI

tes, 2012. MMWR Surveill Summ 65:1-23, doi:10.15585/mmwr.ss6503a1, pmid:27031587.

Clayton J.A., (2016) Studying both sexes: a guiding principle for biomedicine. FASEB J 30:519–524, doi:10.1096/fj.15-279554, pmid:26514164.

Clayton J.A., Collins F.S., (2014) Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. Nature 509:282–283, doi:10.1038/509282a, pmid:24834516.

Dalla C., Antoniou K., Kokras N., Drossopoulou G., Papathanasiou G., Bekris S., Daskas S., Papadopoulou-Daifoti Z., (2008) Sex differences in the effects of two stress paradigms on dopaminergic neurotransmission. Physiol Behav 93:595–605, doi:10.1016/j.physbeh.2007.10.020, pmid:18031771.

Dao D.T.., Mahon P.B., Cai X., Kovacsics C.E., Blackwell R.A., Arad M., Shi J., Zandi P.P., O'Donnell P., Knowles J.A., Weissman M.M., Coryell W., Scheftner W.A., Lawson W.B., Levinson D.F., Thompson S.M., Potash J.B., Gould T.D., (2010) Mood disorder susceptibility gene CACNA1C modifies mood-related behaviors in mice and interacts with sex to influence behavior in mice and diagnosis in humans. Biol Psychiatry 68:801–810, doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.019, pmid:20723887.

de Vries G.J., (2004) Minireview. Sex differences in adult and developing brains: compensation, compensation, compensation. Endocrinology 145:1063–1068, doi:10.1210/en.2003-1504, pmid:14670982.

Eliot L., (2011) The trouble with sex differences. Neuron 72:895–898, doi:10.1016/j.neuron.2011.12.001, pmid:22196326.

Fernandes C., González M.I., Wilson C.A., File S.E., (1999) Factor analysis shows that female rat behaviour is characterized primarily by activity, male rats are driven by sex and anxiety. Pharmacol Biochem Behav 64:731–738, doi:10.1016/S0091-3057(99)00139-2, pmid:10593196.

Fields R.D., (2014) NIH policy: mandate goes too far. Nature 510:340, doi:10.1038/510340a, pmid:24943947.

Fillingim R.B., King C.D., Ribeiro-Dasilva M.C., Rahim-Williams B., Riley J.L. 3rd., (2009) Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. J Pain 10:447–485, doi:10.1016/j.jpain.2008.12.001, pmid:19411059.

Flórez-Vargas O., Brass A., Karystianis G., Bramhall M., Stevens R., Cruickshank S., Nenadic G., (2016) Bias in the reporting of sex and age in biomedical research on mouse models. Elife 5:e13615, doi:10.7554/eLife.13615, pmid:26939790.

Fowler C.J., (2015) The potential of inhibitors of endocannabinoid metabolism as anxiolytic and antidepressive drugs: a practical view. Eur Neu-

ropsychopharmacol 25:749-762, doi:10.1016/j.euroneuro.2015.02.005, pmid:25791296.

Franceschelli A., Sens J., Herchick S., Thelen C., Pitychoutis P.M., (2015) Sex differences in the rapid and the sustained antidepressant-like effects of ketamine in stress-naive and "depressed" mice exposed to chronic mild stress. Neuroscience 290:49-60, doi:10.1016/j.neuroscience.2015.01.008, pmid:25595985.

Good M., Day M., Muir J.L., (1999) Cyclical changes in endogenous levels of oestrogen modulate the induction of LTD and LTP in the hippocampal CA1 region. Eur J Neurosci 11:4476-4480, doi:10.1046/j.1460-9568.1999.00920.x, pmid:10594677.

Gruene T.M., Flick K., Stefano A., Shea S.D., Shansky R.M., (2015) Sexually divergent expression of active and passive conditioned fear responses in rats. Elife 4:e11352, doi:10.7554/eLife.11352, pmid:26568307.

Häfner H., Riecher-Rössler A., An Der Heiden W., Maurer K., Fätkenheuer B., Löffler W., (1993) Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. Psychol Med 23:925-940, doi:10.1017/S0033291700026398, pmid:8134516.

Itoh Y., Arnold A.P., (2015) Are females more variable than males in gene expression? Meta-analysis of microarray datasets. Biol Sex Differ 6:18, doi:10.1186/s13293-015-0036-8, pmid:26557976.

Joel D., McCarthy M.M., (2016) Incorporating sex as a biological variable in neuropsychiatric research: where are we now and where should we be? Neuropsychopharmacology doi:10.1038/npp.2016.79, pmid:27240659, Advance online publication. Retrieved June 22, 2016.

Joel D., Berman Z., Tavor I., Wexler N., Gaber O., Stein Y., Shefi N., Pool J., Urchs S., Margulies D.S., Liem F., Hänggi J., Jäncke L., Assaf Y., (2015) Sex beyond the genitalia: the human brain mosaic. Proc Natl Acad Sci U S A 112:15468-15473, doi:10.1073/pnas.1509654112, pmid:26621705.

Klein S.L., Schiebinger L., Stefanick M.L., Cahill L., Danska J., de Vries G.J., Kibbe M.R., McCarthy M.M., Mogil J.S., Woodruff T.K., Zucker I., (2015) Opinion: Sex inclusion in basic research drives discovery. Proc Natl Acad Sci U S A 112:5257-5258, doi:10.1073/pnas.1502843112, pmid:25902532.

Lukas M., Neumann I.D., (2014) Social preference and maternal defeatinduced social avoidance in virgin female rats: sex differences in involvement of brain oxytocin and vasopressin. J Neurosci Methods 234:101–107, doi:10.1016/j.jneumeth.2014.03.013, pmid:24709115.

Maney D.L., (2016) Perils and pitfalls of reporting sex differences. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 371:20150119, doi:10.1098/rstb.2015.0119, pmid:26833839.

Maren S., De Oca B., Fanselow M.S., (1994) Sex differences in hippocampal long-term potentiation (LTP) and Pavlovian fear conditioning in rats: positive correlation between LTP and contextual learning. Brain Res 661:25-34, doi:10.1016/0006-8993(94)91176-2, pmid:7834376.

Mazure C.M., (2016) Our evolving science: studying the influence of sex in preclinical research. Biol Sex Differ 7:15, doi:10.1186/s13293-016-0068-8, pmid:26918114.

McCarthy M.M., (2015) Incorporating sex as a variable in preclinical neuropsychiatric research. Schizophr Bull 41:1016-1020, doi:10.1093/schbul/ sbv077, pmid:26067001.

McCarthy M.M., (2016) Multifaceted origins of sex differences in the brain. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 371:20150106, doi:10.1098/ rstb.2015.0106, pmid:26833829.

McCarthy M.M., Arnold AP, Ball GF, Blaustein JD, de Vries GJ, (2012) Sex differences in the brain: the not so inconvenient truth. J Neurosci 32:2241-2247, doi:10.1523/JNEUROSCI.5372-11.2012, pmid:22396398.

McCullough L.D., McCarthy M.M., de Vries G.J., (2014) NIH policy: status quo is also costly. Nature 510:340, doi:10.1038/510340b, pmid:24943945.

Mercer A.A., Palarz K.J., Tabatadze N., Woolley C.S., Raman I.M., (2016) Sex differences in cerebellar synaptic transmission and sex-specific responses to autism-linked Gabrb3 mutations in mice. Elife 5:e07596, doi:10.7554/ eLife.07596, pmid:27077953.

Mogil J.S., (2012) Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. Nat Rev Neurosci 13:859–866, doi:10.1038/nrn3360, pmid:23165262.

Mogil J.S., (2016) Perspective: equality need not be painful. Nature 535:S7, doi:10.1038/535S7a, pmid:27410531.

Mogil J.S., Chanda M.L., (2005) The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain. Pain 117:1-5, doi:10.1016/j. pain.2005.06.020, pmid:16098670.

Panzica G., Melcangi R.C., (2016) Structural and molecular brain sexual differences: a tool to understand sex differences in health and disease. Neurosci Biobehav Rev 67:2-8, doi:10.1016/j.neubiorev.2016.04.017, pmid:27113294.

Prendergast B.J., Onishi K.G., Zucker I., (2014) Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research. Neurosci Biobehav Rev 40:1–5, doi:10.1016/j.neubiorev.2014.01.001, pmid:24456941.

Richardson S.S., Reiches M., Shattuck-Heidorn H., LaBonte M.L., Consoli T., (2015) Opinion: focus on preclinical sex differences will not address women's and men's health disparities. Proc Natl Acad Sci U S A 112:13419–13420, doi:10.1073/pnas.1516958112, pmid:26534989.

Sanchis-Segura C., Becker J.B., (2016) Why we should consider sex (and study sex differences) in addiction research. Addict Biol 21:995–1006, doi:10.1111/adb.12382, pmid:27029841.

Shansky R.M., (2015) Sex differences in PTSD resilience and susceptibility: challenges for animal models of fear learning. Neurobiol Stress 1:60–65, doi:10.1016/j.ynstr.2014.09.005, pmid:25729759.

Shansky R.M., Glavis-Bloom C., Lerman D., McRae P., Benson C., Miller K., Cosand L., Horvath T.L., Arnsten A.F., (2004) Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction. Mol Psychiatry 9:531–538, doi:10.1038/sj.mp.4001435, pmid:14569273.

Sorge R.E., Mapplebeck J.C., Rosen S., Beggs S., Taves S., Alexander J.K., Martin L.J., Austin J.S., Sotocinal S.G., Chen D., Yang M., Shi X.Q., Huang H., Pillon N.J., Bilan P.J., Tu Y., Klip A., Ji R.R., Zhang J., Salter M.W., et al., (2015) Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. Nat Neurosci 18:1081–1083, doi:10.1038/nn.4053, pmid:26120961.

Tabatadze N., Huang G., May R.M., Jain A., Woolley C.S., (2015) Sex differences in molecular signaling at inhibitory synapses in the hippocampus. J Neurosci 35:11252–11265, doi:10.1523/JNEUROSCI.1067-15.2015, pmid:26269634.

Tannenbaum C., Schwarz J.M., Clayton J.A., de Vries G.J., Sullivan C., (2016) Evaluating sex as a biological variable in preclinical research: the devil in the details. Biol Sex Differ 7:13, doi:10.1186/s13293-016-0066-x, pmid:26870316.

Tschanz J.T., Corcoran C.D., Schwartz S., Treiber K., Green R.C., Norton M.C., Mielke M.M., Piercy K., Steinberg M., Rabins P.V., Leoutsakos J.M., Welsh-Bohmer K.A., Breitner J.C., Lyketsos C.G., (2011) Progression of cognitive, functional, and neuropsychiatric symptom domains in a population cohort with Alzheimer dementia: the Cache County Dementia Progression study. Am J Geriatr Psychiatry 19:532–542, doi:10.1097/JGP.0b013e3181faec23, pmid:21606896.

Warren S.G., Humphreys A.G., Juraska J.M., Greenough W.T., (1995) LTP varies across the estrous cycle: enhanced synaptic plasticity in proestrus rats. Brain Res 703:26–30, doi:10.1016/0006-8993(95)01059-9, pmid:8719612.

Yoon D.Y., Mansukhani N.A., Stubbs V.C., Helenowski I.B., Woodruff T.K., Kibbe M.R., (2014) Sex bias exists in basic science and translational surgical research. Surgery 156:508–516, doi:10.1016/j.surg.2014.07.001, pmid:25175501.

Zanos P., Moaddel R., Morris P.J., Georgiou P., Fischell J., Elmer G.I., Alkondon M., Yuan P., Pribut H.J., Singh N.S., Dossou K.S., Fang Y., Huang X.P., Mayo C.L., Wainer I.W., Albuquerque E.X., Thompson S.M., Thomas C.J., Zarate C.A. Jr., Gould T.D., (2016) NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. Nature 533:481–486, doi:10.1038/nature17998, pmid:27144355.

13 – COME STUDIARE L'IMPATTO DEL SESSO E DEL GENERE NELLA RICERCA MEDICA: UNA RASSEGNA DI RISORSE

Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F.G., (2009), Pregnancy and laboratory studies: A reference table for clinicians. Obstet. Gynecol., 114, 1326–1331.

Adams A., Buckingham, C.D., Lindenmeyer A., McKinlay J.B., Link C., Marceau L., Arber, S. (2008), The influence of patient and doctor gender on diagnosing coronary heart disease. Sociol. Health, 30, 1–18.

Adler N.E., Stead W.W., (2015), Patients in context—EHR capture of social and behavioral determinants of health. N. Engl. J. Med., 372, 698–701.

Alizadeh Ghamsari A., Dadpour B., Najari, F., (2016), Frequency of electrocardiographic abnormalities in Tramadol poisoned patients; a brief report. Emergency, 4, 151–154.

Alomar M.J., (2014), Factors affecting the development of adverse drug reactions. Saudi Pharm. J., 22, 83–94.

American College of Obstetricians and Gynecologists, (2019), Ethical considerations for including women as research participants. Available online: https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Ethics/Ethical-Considerations-for-Including-Women-as-Research-Participants (accessed on 16 February 2019).

Anderson P.O., 2018), Drugs in lactation. Pharm. Res., 35, 45.

Arousell J., Carlbom A., (2016), Culture and religious beliefs in relation to reproductive health. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., 32, 77-87.

Ashiru D.A., Patel R., Basit A.W., (2008), Polyethylene glycol 400 enhances the bioavailability of a BCS class III drug (ranitidine) in male subjects but not females. Pharm. Res., 25, 2327-2333.

Aslaksen P.M., Myrbakk I.N., Hoifodt R.S., Flaten M.A., (2007), The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. Pain, 129, 260-268.

Auro K., Joensuu A., Fischer K., Kettunen J., Salo P., Mattsson, H., Niironen M., Kaprio J., Eriksson J.G., Lehtimaki T., et al., (2014) A metabolic view on menopause and ageing. Nat. Commun., 5, 4708.

Australian Government. Australian Government guidelines on the recognition of sex and gender Attorney General's Department. Available online: https://www.ag.gov.au/Pages/default.aspx (accessed on 26 April 2019).

Bachur C., Singer B., Hayes-Conroy A., Horwitz R.I., (2018), Social determinants of treatment response. Am. J. Med., 131, 480-483.

Beal C., (2006), Loneliness in older women: A review of the literature. Iss. Mental Health Nurs., 27, 795-813.

Bellemare F., Jeanneret A., Couture J., (2003), Sex differences in thoracic dimensions and configuration. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 168, 305-312.

Biomarkers Definitions Working Group, (2001), Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin. Pharmacol. Ther., 69, 89-95.

Booth C.M., Tannock I.F., (2014), Randomised controlled trials and population-based observational research: Partners in the evolution of medical evidence. Br. J. Cancer, 110, 551-555.

Borkhoff C.M., Hawker G.A., Kreder H.J., Glazier R.H., Mahomed N.N., Wright J.G., (2008), The effect of patients' sex on physicians' recommendations for total knee arthroplasty. CMAJ, 178, 681-687.

Brunton L., Knollmann B., Hilal-Dandan R., (2017), Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics; Mc-Graw Hill Education: New York, NY, USA.

Cain S.W., Chang A.M., Vlasac I., Tare A., Anderson C., Czeisler C.A., Saxena R., (2017) Circadian rhythms in plasma brain-derived neurotrophic factor differ in men and women. J. Biol. Rhythms, 32, 75-82.

Campesi I., Occhioni S., Tonolo G., Cherchi S., Basili S., Carru C., Zinellu A., Franconi F., (2016) Ageing/menopausal status in healthy women and ageing in healthy men differently affect cardiometabolic parameters. Int. J. Med. Sci., 13, 124–132.

Campesi I., Sanna M., Zinellu A., Carru C., Rubattu L., Bulzomi P., Seghieri G. Tonolo G., Palermo M., Rosano G., et al. (2012), Oral contraceptives modify DNA methylation and monocyte-derived macrophage function. Biol. Sex. Differ., 3, 4.

Canevelli M., Quarata F., Remiddi F., Lucchini F., Lacorte E., Vanacore N., Bruno G., Cesari M., (2017), Sex and gender differences in the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review of randomized controlled trials. Pharmacol. Res., 115, 218–223.

Cartier A., Cote M., Lemieux I., Perusse L., Tremblay A., Bouchard C., Despres J.P., (2009), Sex differences in inflammatory markers: What is the contribution of visceral adiposity? Am. J. Clin. Nutr., 89, 1307–1314.

Chakkalakal R.J., Higgins S.M., Bernstein L.B., Lundberg K.L., Wu V., Green J., Long Q., Doyle J.P., (2013), Does patient gender impact resident physicians' approach to the cardiac exam? J. Gen. Intern Med. 2013, 28, 561–566.

Chen S.L., Lee W.L., Liang T., Liao, I.C., (2014) Factors associated with gender differences in medication adherence: A longitudinal study. J. Adv. Nurs., 70, 2031–2040.

Chorghade M., Liebman M., Lushington G., Naylor S., Chaguturu R., (2017) Translational chemical biology. Gap assessment for advancing drug discovery, development and precision medicine. Drug. Discov. World, 1, 72–90.

Clayton J.A., Arnegard M.E., (2018) Taking cardiology clinical trials to the next level: A call to action. Clin. Cardiol., 41, 179–184.

Colombo D., Banfi G., Cassano N., Graziottin A., Vena G.A., Fiori G.G., Zagni E., Stingeni L., Chimenti S., Berardesca E. et al., (2017) The GEN-DER ATTENTION observational study: Gender and hormonal status differences in the incidence of adverse events during Cyclosporine treatment in psoriatic patients. Adv. Ther., 34, 1349–1363.

Consort. Available online: http://www.consort-statement.org/resources/glossary. (accessed on 26 February 2019).

Copeland V., Parekh A., (2011). FDA approved drug labels 2007–10: Dose adjustments for women based on exposure. In Proceedings of the Drug

Information Association 2011 47th annual meeting, Chicago, IL, USA, 19-23 June 2011.

Cotreau M.M., von Moltke L.L., Greenblatt D.J., (2005), The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. Clin. Pharmacokinet., 44, 33-60.

Das, M. Borah N.C., Ghose M., Choudhury N., (2014) Reference ranges for serum uric acid among healthy Assamese people. Biochem. Res. Int. 2014, 171053.

Domenighetti G., Luraschi P., Marazzi A., (1985) Hysterectomy and sex of the gynecologist. N. Engl. J. Med., 313, 1482.

Duke-Margolis Center for Health Policy. (2016) Biologic Variability to Drug Response: Sex Differences in Clinical Trials; Duke: Washington, DC, USA.

Duma, N., Vera Aguilera I., Paludo I., Haddox C.L., Gonzalez Velez M., Wang Y., Leventakos K., Hubbard J.M., Mansfield A.S., et al., (2018) Representation of minorities and women in oncology clinical trials: Review of the past 14 years. J. Oncol. Pract., 14, e1-e10.

Dykes A.C., Walker I.D., McMahon A.D., Islam S.I., Tait R.C., (2001) A study of Protein S, antigen levels in 3788 healthy volunteers: Influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. Br. J. Haematol., 113, 636-641.

Elahi M., Eshera N., Bambata N., Barr H., Lyn-Cook B., Beitz J., Rios M., Taylor D.R., Lightfoote M., Hanafi N., et al., (2016) The Food and Drug Administration Office of Women's Health: Impact of science on regulatory policy: An update. I. Womens Health, 25, 222-234.

Enck P., Bingel U., Schedlowski M., Rief W., (2013) The placebo response in medicine: Minimize, maximize or personalize? Nat. Rev. Drug Discov., 12, 191–204.

Endicott S., Haas D.M., (2012) The current state of therapeutic drug trials in pregnancy. Clin. Pharmacol. Ther., 92, 149-150.

Endrighi R., Hamer M., Steptoe A., (2016) Post-menopausal women exhibit greater interleukin-6 responses to mental stress than older men. Ann. Behav. Med., 50, 564-571.

European Institute for Gender Equality. Concepts and definitions. Available online: https://eige.europa.eu/gender-mainstreaming/concepts-anddefinitions (accessed on 26 April 2019).

Eurostat. Women Use Medicine More Often Than Men. Available online: https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20170505-1?inheritRedirect=true (accessed on 19 February 2019).

Fadiran E.O., Zhang L., (2015) Effects of sex differences in the pharmacokinetics of drugs and their impact on the safety of medicines in women. In Medicines for Women; Harrison-Woolrych, M., Ed.; ADIS, Springer: Basel, Switzerland; pp. 41–68.

Fagiolino P., Vazquez M., Ibarra M., Magallanes L., Guevara N., Fotaki N., (2014) Sex- and smoke-related differences in gastrointestinal transit of cyclosporin A microemulsion capsules. Eur. J. Pharm. Sci., 63, 140–146.

Farkas R.H., Unger E.F., Temple R., (2013) Zolpidem and driving impairment–Identifying persons at risk. N. Engl. J. Med., 369, 689–691.

Fava G.A., Cosci F., Sonino N., (2017) Current psychosomatic practice. Psychother. Psychosom., 86, 13–30.

Fava G.A., Guidi J., Rafanelli C., Rickels K., (2017) The clinical inadequacy of the placebo model and the development of an alternative conceptual framework. Psychother. Psychosom., 86, 332–340.

FDA. (2014) Evaluation of Sex-Specific Data in Medical Device Clinical Studies—Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff; FDA: Silver Spring, MD, USA.

FDA (2013) Pharmacokinetics in Pregnancy-Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Labeling. Draft Guidance for Industry; CDER: Silver Spring, MA, USA.

FDA (2018) Pregnant Women: Scientific and Ethical Consoderations for Inclusion in Clinical Trials; Guidance for industry; U.S. Department of health and human services, Ed.; FDA: Silver Spring, MA, USA.

Feghali M., Venkataramanan R., Caritis S., (2015) Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. Semin. Perinatol., 39, 512–519.

Fisher J.A., Ronald L.M., (2010) Sex, gender, and pharmaceutical politics: From drug development to marketing. Gender Med., 7, 357–370.

Fort D.J., Stover E.L., Bantle J.A., Finch R.A., (2000) Evaluation of the developmental toxicity of thalidomide using frog embryo teratogenesis assay-xenopus (FETAX): Biotransformation and detoxification. Teratog. Carcinog. Mutagen., 20, 35–47.

Franconi F., Brunelleschi S., Steardo L., Cuomo V., (2007) Gender differences in drug responses. Pharmacol. Res., 55, 81–95.

Franconi F., Campesi, I., (2014) Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: Interaction with biological differences between men and women. Br. J. Pharmacol., 171, 580–594.

Franconi F., Campesi I., (2014) Sex and gender influences on pharmacological response: An overview. Expert Rev. Clin. Pharmacol., 7, 469–485.

Franconi F., Campesi I., (2017) Sex impact on biomarkers, pharmacokinetics and pharmacodynamics. Curr. Med. Chem., 24, 2561–2575.

Franconi F., Campesi I., Occhioni S., Antonini P., Murphy M.F., (2012) Sex and gender in adverse drug events, addiction, and placebo. Handb. Exp. Pharmacol., 107–126.

Franconi F., Omboni S., Ambrosioni E., Reggiardo G., Campesi I., Borghi C., (2014) Effects of treatment with zofenopril in men and women with acute myocardial infarction: Gender analysis of the SMILE Program. PLoS ONE, 9, e111558.

Franconi F., Rosano G., Campesi I., (2015) Need for gender-specific pre-analytical testing: The dark side of the moon in laboratory testing. Int. J. Cardiol., 179, 514–535.

Frieden T.R., (2017) Evidence for health decision making—Beyond randomized, controlled trials. N. Engl. J. Med., 377, 465–475.

Gabory A., Roseboom T.J., Moore T., Moore L.G., Junien C., (2013) Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: Sex chromosomes and epigenetics. Biol. Sex. Differ., 4, 5.

Gandhi M., Aweeka F., Greenblatt R.M., Blaschke T.F., (2004) Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 44, 499–523.

Gardner M.D., Scott R., (1980) Age- and sex-related reference ranges for eight plasma constituents derived from randomly selected adults in a Scottish new town. J. Clin. Pathol., 33, 380–385.

Gartlehner G., Chapman A., Strobelberger M., Thaler K., (2010) Differences in efficacy and safety of pharmaceutical treatments between men and women: An umbrella review. PLoS ONE, 5, e11895.

Gee R.E., Wood S.F., Schubert K.G., (2014) Women's health, pregnancy, and the U.S. Food and Drug Administration. Obstet. Gynecol., 123, 161–165.

Geller S.E., Koch A.R., Roesch P., Filut A., Hallgren E., Carnes M., (2018) The more things change, the more they stay the same: A study to evaluate

compliance with inclusion and assessment of women and minorities in randomized controlled trials. Acad. Med., 93, 630-635.

Gijsbers K., Nicholson F., (2005) Experimental pain thresholds influenced by sex of experimenter. Percept. Motor. Skill., 101, 803–807.

Gochfeld M., (2017) Sex differences in human and animal toxicology. Toxicol. Pathol., 45, 172-189.

Gouni-Berthold I., Berthold H.K., (2014) Role of physician gender in drug therapy. Handb. Exp. Pharmacol. 2012,, 183–208.

Goverment of Canada, (2013) Guidance Document: Considerations for Inclusion of Women in Clinical Trials and Analysis of Sex Differences; Health Canada: Ottawa, ON, Canada.

Government of Canada, (2019) What is Gender? What is Sex? Canadian Institutes of Health Research. Available online: http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/48642.html (accessed on 26 April 2019).

Greenspan J.D., Craft R.M., LeResche L., Arendt-Nielsen L., Berkley K.J., Fillingim R.B., Gold M.S., Holdcroft A., Lautenbacher S., Mayer E.A., et al., (2007) Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. Pain, 132, S26–S45.

Groesbeck D., Kottgen A., Parekh R., Selvin E., Schwartz G.J., Coresh J., Furth S., (2008) Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 3, 1777–1785.

Ha K.H., Kim H.C., Park S., Ihm S.H., Lee H.Y., (2014) Gender differences in the association between serum gamma-glutamyltransferase and blood pressure change: A prospective community-based cohort study. J. Kor. Med. Sci., 29, 1379–1384.

Hadjistavropoulos T., McMurtry B., Craig K.D., (1996) Beautiful faces in pain: Biases and accuracy in the perception of pain. Psychol. Health, 11, 411-420.

Healthypeople.gov. (2015) Disparities; Office of Disease Prevention and Health Promotion: Washington, DC, USA.

Heinrich J., (2001) Drug Safety: Most Drugs Withdrawn in Recent Years had Greater Health Risks for Women; General Accounting Office: Washington, DC, USA..

Helm T., Varsi K., Flotre C.H., Lund A., Svingen G.F.T., Ueland P.M., Bjorke-Monsen A.L., (2018) Plasma homoarginine concentrations according to use of hormonal contraception. Sci. Rep., 8, 12217.

Hirsh A.T., Hollingshead N.A., Matthias M.S., Bair M.J., Kroenke K., (2014) The influence of patient sex, provider sex, and sexist attitudes on pain treatment decisions. J. Pain, 15, 551–559.

Holm L., Ekman E., Jorsater Blomgren K., (2017) Influence of age, sex and seriousness on reporting of adverse drug reactions in Sweden. Pharmacoepidemiol. Drug Saf., 26, 335–343.

Horwitz R.I., Hayes-Conroy A., Singer B.H., (2017) Biology, social environment, and personalized medicine. Psychother. Psychosom., 86, 5–10.

Ibarra M., Vazquez M., Fagiolino P., (2017) Sex effect on average bioequivalence. Clin. Ther., 39, 23–33.

Illamola S.M., Bucci-Rechtweg C., Costantine M.M., Tsilou E., Sherwin C.M., Zajicek A., (2018) Inclusion of pregnant and breastfeeding women in research—Efforts and initiatives. Br. J. Clin. Pharmacol., 84, 215–222.

Innominato P.F., Roche V.P., Palesh, O.G., Ulusakarya A., Spiegel D., Levi F.A., (2014) The circadian timing system in clinical oncology. Ann. Med., 46, 191–207.

Institute of Medicine, (2001) Committee on understanding the biology of sex and gender differences. In Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? Wizemman, T.L., Pardue, M.L., Eds.; National Academy Press: Washington, DC, USA.

Institute of Medicine, (2010) Evaluation of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease; The National Academies Press: Washington, DC, USA.

Institute of Medicine, (2011) Sex differences and implications for translational neuroscience research: Workshop summary. In Proceedings of the National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health; Institute of Medicine: Washington, DC, USA.

Institute of Medicine, (1994) Women and Health Research: Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies: Volume I; National Academies Press (US): Washington, DC, USA.

Ishikawa M., Maekawa K., Saito K., Senoo Y., Urata M., Murayama M., Tajima Y., Kumagai Y., Saito Y., (2014) Plasma and serum lipidomics of healthy white adults shows characteristic profiles by subjects' gender and age. PLoS ONE, 9, e91806.

Kallai I., Barke A., Voss U., (2004) The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men. Pain, 112, 142–147.

Kallen B., (2012) The problem of confounding in studies of the effect of maternal drug use on pregnancy outcome. Obstet. Gynecol. Int. 2012, 148616.

Kaufman J.S., MacLehose R.F., (2013) Which of These Things is Not Like the Others? Cancer, 119, 4216-4222.

Ke A.B., Nallani S.C., Zhao P., Rostami-Hodjegan A., Isoherranen N., Unadkat J.D., (2013) A physiologically based pharmacokinetic model to predict disposition of CYP2D6 and CYP1A2 metabolized drugs in pregnant women. Drug Metab. Dispos., 41, 801–813.

Keitt S.K., Wagner C.R., Tong C., Marts S.A., (2003) Understanding the biology of sex and gender differences: Using subgroup analysis and statistical design to detect sex differences in clinical trials. MedGenMed, 5, 39.

Kim C.X., Bailey K.R., Klee G.G., Ellington A.A., Liu G., Mosley T.H., Jr. Rehman H., Kullo I.J., (2010) Sex and ethnic differences in 47 candidate proteomic markers of cardiovascular disease: The Mayo Clinic proteomic markers of arteriosclerosis study. PLoS ONE, 5, e9065.

Konigstein M., Rosso R., Topaz G., Postema P.G., Friedensohn L., Heller K., Zeltser D., Belhassen B., Adler A., Viskin S., (2016) Drug-induced Brugada syndrome: Clinical characteristics and risk factors. Heart Rhythm, 13, 1083-1087.

Konstandi M., Johnson E.O., Lang M.A., (2014) Consequences of psychophysiological stress on cytochrome P450-catalyzed drug metabolism. Neurosci. Biobehav. Rev., 45, 149-167.

Koren G., Nordeng H., MacLeod S., (2013) Gender differences in drug bioequivalence: Time to rethink practices. Clin. Pharmacol. Ther., 93, 260-262.

Koren G., Pariente G., (2018) Pregnancy—Associated changes in pharmacokinetics and their clinical implications. Pharm. Res. 35, 61.

Kotecha D., Manzano L., Krum H., Rosano G., Holmes J., Altman D.G., Collins P.D., Packer M., Wikstrand J., Coats A.J., et al., (2016) Effect of age and sex on efficacy and tolerability of beta blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: Individual patient data metaanalysis. BMJ, 353, i1855.

Kreatsoula C., Anand S., (2009) Considering race/ethnicity and socio-economic status in randomized controlled trials. A commentary on Frampton et al.'s systematic review generalizing trial findings and tackling health disparities in asthma research. Soc. Sci. Med., 69, 1155–1156.

Krobot K., Hense H.W., Cremer P., Eberle E., Keil U., (1992) Determinants of plasma fibrinogen: Relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989–1990. Arterioscler. Thromb., 12, 780–788.

Kulhanova I., Menvielle G., Hoffmann R., Eikemo T.A., Kulik M.C., Toch-Marquardt M., Deboosere P., Leinsalu M., Lundberg O., Regidor E., et al., (2016) The role of three lifestyle risk factors in reducing educational differences in ischaemic heart disease mortality in Europe. Eur. J. Public Health, 26, 1081-1088.

Laaksonen M., Talala K., Martelin T., Rahkonen O., Roos E., Helakorpi S., Laatikainen T., Prattala R., (2008) Health behaviours as explanations for educational level differences in cardiovascular and all-cause mortality: A follow-up of 60,000 men and women over 23 years. Eur. J. Public Health 2008, 18, 38-43.

Labots G., Jones A., de Visser S.J., Rissmann R., Burggraaf J., (2018) Gender differences in clinical registration trials: Is there a real problem? Br. J. Clin. Pharmacol. 2018, 84, 700-707.

Lam C.S., Cheng S., Choong K., Larson M.G., Murabito J.M., Newton-Cheh C., Bhasin S., McCabe E.L., Miller K.K., Redfield M.M., et al., (2011) Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. J. Am. Coll. Cardiol., 58, 618-626.

Lange B., Mueller J.K., Leweke F.M., Bumb J.M., (2017) How gender affects the pharmacotherapeutic approach to treating psychosis—A systematic review. Expert Opin. Pharmacother., 18, 351–362.

Legato M.J., (2016) Gender-specific medicine in the genomic era. Clin. Sci., 130, 1-7.

Legato M.J., (2017) Principles of Gender-Specific Medicine. Gender in the Genomic Era, 3rd ed.; Elsevier Academic Press: Amsterdam, The Netherlands; Boston, MA, USA; 792p.

Leone S., (2017) 5-year trend of reporting adverse drug reaction: An Italian general practice experience. EC Pharmacol. Toxicol., 5, 29-37.

Lew J., Sanghavi M., Ayers C.R., McGuire D.K., Omland T., Atzler D., Gore M.O., Neeland I., Berry J.D., Khera A., et al., (2017) Sex-based differences in cardiometabolic biomarkers. Circulation, 135, 544-555.

Macklin R., (2010) Enrolling pregnant women in biomedical research. Lancet, 375, 632-633.

Magnussen C., Niiranen T.J., Ojeda F.M., Gianfagna F., Blankenberg S., Njolstad I., Vartiainen E., Sans S., Pasterkamp G., Hughes M., et al., (2017)

Sex differences and similarities in strial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: Results from the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). Circulation, 136, 1588–1597.

Maney D.L. (2016) Perils and pitfalls of reporting sex differences. Philos. Trans. R Soc. B Biol. Sci., 371, 20150119.

Marino M., Masella R., Bulzomi P., Campesi I., Malorni W., Franconi F., (2011) Nutrition and human health from a sex-gender perspective. Mol. Aspects Med., 32, 1–70.

Mazure C.M., Jones D.P., (2015) Twenty years and still counting: Including women as participants and studying sex and gender in biomedical research. BMC Womens Health, 15, 94.

McCalman J., Jongen C., Bainbridge R., (2017) Organisational systems' approaches to improving cultural competence in healthcare: A systematic scoping review of the literature. Int. J. Equity Health, 16, 78.

Meade T.W., Dyer S., Howarth D.J., Imeson J.D., Stirling Y., (1990) Antithrombin III and procoagulant activity: Sex differences and effects of the menopause. Br. J. Haematol., 74, 77–81.

Meditec. (2019) A Comprehensive Guide to Normal Lab Values. Available online: https://www.meditec.com/resourcestools/medical-reference-links/normal-lab-values (accessed on 16 February 2019).

Mera J.R., Dickson B., Feldman M., (2008) Influence of gender on the ratio of serum aspartate aminotransferase (AST) to alanine aminotransferase (ALT) in patients with and without hyperbilirubinemia. Dig. Dis. Sci., 53, 799–802.

Merker H.J., Heger W., Sames K., Sturje H., Neubert D., (1988) Embryoto-xic effects of thalidomide-derivatives in the non-human primate Callithrix jacchus. I. Effects of 3-(1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)-2,6-dioxo piperi-dine (EM12) on skeletal development. Arch. Toxicol. 61, 165–179.

Miller G.E., Engen P.A., Gillevet P.M., Shaikh M., Sikaroodi M., Forsyth C.B., Mutlu E., Keshavarzian A., (2016) Lower neighborhood socioeconomic status associated with reduced diversity of the colonic microbiota in healthy adults. PLoS ONE, 11, e0148952.

Mittelstrass K., Ried J.S., Yu Z. Krumsiek J., Gieger C., Prehn C., (2011) Roemisch-Margl, W.; Polonikov, A.; Peters, A.; Theis, F.J.; et al. Discovery of sexual dimorphisms in metabolic and genetic biomarkers. PLoS Genet., 7, e1002215.

Montane E., Arellano A.L., Sanz Y., Roca J., Farre M., (2018) Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study. Br. J. Clin. Pharmacol., 84, 542–552.

Morera-Fumero A.L., Abreu-Gonzalez P., Henry-Benitez M., Fernandez-Lopez L., Diaz-Mesa E., Del Rosario Cejas-Méndez M., Guillen-Pino F., (2018) Day/night and summer/winter changes in serum total antioxidant capacity. Med. Chem., 14, 225–229.

Mouat M.A., Coleman J.L.J., Smith N.J., (2018) GPCRs in context: Sexual dimorphism in the cardiovascular system. Br. J. Pharmacol., 175, 4047–4059.

Murphy W.G., (2014) The sex difference in haemoglobin levels in adults—Mechanisms, causes, and consequences. Blood Rev., 28, 41–47.

Nakagawa K., Kajiwara A., (2015) Female sex as a risk factor for adverse drug reactions. Nihon Rinsho, 73, 581–585.

National Center for Health Statistics (1985) Plan and operation of the Hispanic health and examination survey 1982–84. In Vital and Health Statistics; U.S. Government Printing Office: Washington, DC, USA.

National Institutes of Health; US GAO (2015) Better Oversight Needed to Help Ensure Continued Progress Including Women in Health Research; U.S. Government Accountability Office: Washington, DC, USA.

National Institutes of Health (2015) Consideration of Sex as a Biological Variable in NIH-Funded Research; National Institutes of Health: Bethesda, MD, USA.

Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O., (2016) Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. Front. Microbiol., 7, 1031.

Phillips S.P., Hamberg K., (2016) Doubly blind: A systematic review of gender in randomised controlled trials. Glob. Health Action, 9, 29597.

Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scott A.K., Walley T.J., Farrar K., Park B.K., Breckenridge A.M., (2004) Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. BMJ, 329, 15–19.

Pusztai L., Hatzis C., Andre F., (2013) Reproducibility of research and preclinical validation: Problems and solutions. Nat. Rev. Clin. Oncol., 10, 720–724.

Raghavan D., Jain R., (2016) Increasing awareness of sex differences in airway diseases. Respirology, 21, 449–459.

Ramsey J.M., Cooper J.D., Penninx B.W., Bahn S., (2016) Variation in serum biomarkers with sex and female hormonal status: Implications for clinical tests. Sci. Rep., 6, 26947.

Rauschert S., Uhl O., Koletzko B., Mori T.A., Beilin L.J., Oddy W.H., Hellmuth C., (2017) Sex differences in the association of phospholipids with components of the metabolic syndrome in young adults. Biol. Sex. Differ., 8, 10.

Regitz-Zagrosek V. (2012) Sex and Gender Differences in Pharmacology; Springer: Berlin, Germany.

Rist M.J., Roth A., Frommherz L., Weinert C.H., Kruger R., Merz B., Bunzel D., Mack C., Egert B., Bub A., et al., (2017) Metabolite patterns predicting sex and age in participants of the Karlsruhe Metabolomics and Nutrition (KarMeN) study. PLoS ONE, 12, e0183228.

Robinson M.E., Wise E.A., (2003) Gender bias in the observation of experimental pain. Pain, 104, 259-264.

Rodenburg E.M., Stricker B.H., Visser L.E., (2012) Sex differences in cardiovascular drug-induced adverse reactions causing hospital admissions. Br. J. Clin. Pharmacol., 74, 1045-1052.

Rodger M.A., Makropoulos D., Walker M., Keely E., Karovitch A., Wells P.S., (2003) Participation of pregnant women in clinical trials: Will they participate and why? Am. J. Perinatol., 20, 69-76.

Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillere R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., et al., (2018) Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science, 359, 91-97.

Ruoppolo M., Campesi I., Scolamiero E., Pecce R., Caterino M., Cherchi S., Mercuro G., Tonolo G., Franconi F., (2014) Serum metabolomic profiles suggest influence of sex and oral contraceptive use. Am. J. Transl. Res., 6, 614-624.

Ruoppolo M., Scolamiero E., Caterino M., Mirisola V., Franconi F., Campesi I., (2015) Female and male human babies have distinct blood metabolomic patterns. Mol. Biosyst., 11, 2483-2492.

Salvatore J.E., Cho S.B., Dick D.M., (2017) Genes, environments, and sex differences in alcohol research. J. Stud. Alcohol Drugs, 78, 494–501.

Sanchez-Luceros A., Meschengieser S.S., Marchese C., Votta R., Casais P., Woods A.I., Nadal M.V., Salviu M.J., Lazzari M.A., (2003) Factor VIII and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium. Blood Coagul. Fibrinolysis, 14, 647-651.

Schieber A.C., Delpierre C., Lepage B., Afrite A., Pascal J., Cases C., Lombrail P., Lang T., Kelly-Irving M., (2014) Do gender differences affect the doctor-patient interaction during consultations in general practice? Results from the INTERMEDE study. Fam. Pract., 31, 706–713.

Schuck R.N., Florian J., Charlab R., Pacanowski M., (2015) Trial geography, pharmacogenetics, and global drug development. Clin. Pharmacol. Ther., 97, 218–220.

Schwartz J.B., (2007) The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. Clin. Pharmacol. Ther., 82, 87–96.

Segarra I., Modamio P., Fernandez C., Marino E.L., (2016) Sunitinib possible sex-divergent therapeutic outcomes. Clin. Drug Investig., 36, 791–799.

Shepherd G., Mohorn P., Yacoub K., May D.W., (2012) Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999–2006. Ann. Pharmacother. 46, 169–175.

Soldin O.P., Mattison D.R., (2009) Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin. Pharmacokinet. 48, 143–157.

Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J., (2001) Clinical application of pharmacogenetics. Trends Mol. Med. 7, 201–204.

Springer K.W., Hankivsky O., Bates L.M., (2012) Gender and health: Relational, intersectional, and biosocial approaches. Soc. Sci. Med., 74, 1661–1666.

Stewart J., Breslin W.J., Beyer B.K., Chadwick K., De Schaepdrijver L., Desai M., Enright B., Foster W., Hui J.Y., Moffat G.J., et al., (2016) Birth control in clinical trials: Industry survey of current use practices, governance, and monitoring. Ther. Innov. Regul. Sci., 50, 155–168.

Sullivan D., (2019) Women Underrepresented in Cardiovascular Studies: Implications for Medical Affairs Professionals. Available online: https://medmeme.com/women-underrepresented-cardiovascular-studies-implications-medical-affairs-professionals/ (accessed on 26 February 2019).

Tait R.C., Walker I.D., Islam S.I., McCall F., Conkie J.A., Mitchell R., Davidson J.F., (1993) Influence of demographic factors on antithrombin III activity in a healthy population. Br. J. Haematol., 84, 476–480.

Tantibanchachai C., Yang J., (2019) Studies of Thalidomide' Effects on Rodent Embryos from 1962–2008. Embryo Project Encyclopedia. Available online: http://embryo.asu.edu/handle/10776/17642 (accessed on 26 April 2019).

The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada, (2019) Clinical laboratory tests- reference values. Available online: http://www.royalcolle-

ge.ca/rcsite/search-e?N=4294967280&No=50&Nrpp=10 (accessed on 16 February 2019).

Trabado S., Al-Salameh A., Croixmarie V., Masson P., Corruble E., Feve B., Colle R., Ripoll L., Walther B., Boursier-Neyret C., et al., (2017) The human plasma-metabolome: Reference values in 800 French healthy volunteers; impact of cholesterol, gender and age. PLoS ONE 2017, 12, e0173615.

U.S. Food and Drug Administration, (2014) FDA Action Plan to Enhance the Collection and Availability of Demographic Subgroup Data; FDA: Silver Spring, MD, USA.

U.S. Food and Drug Administration (1977) General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs; FDA: Silver Spring, MD, USA.

U.S. Food and Drug Administration, (1993) Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs; notice. Fed. Regist., 58, 39406–39416.

Vambheim S.M., Flaten M.A., (2017) A systematic review of sex differences in the placebo and the nocebo effect. J. Pain. Res., 10, 1831–1839.

Vargesson N. (2009) Thalidomide-induced limb defects: Resolving a 50-year-old puzzle. Bioessays, 31, 1327–1336.

Ventura S.J., Curtin S.C., Abma J.C., Henshaw S.K., (2012) Estimated pregnancy rates and rates of pregnancy outcomes for the United States, 1990–2008. Natl. Vital Stat. Rep., 60, 1–21.

Verma M., Khadapkar R., Sahu P.S., Das B.R., (2006) Comparing age-wise reference intervals for serum creatinine concentration in a "Reality check" of the recommended cut-off. Ind. J. Clin. Biochem., 21, 90–94.

Wallis A., Butt H., Ball M., Lewis D.P., Bruck D., (2017) Support for the microgenderome invites enquiry into sex differences. Gut Microbes, 8, 46–52.

Weimer K., Colloca L., Enck P., (2015) Age and sex as moderators of the placebo response — An evaluation of systematic reviews and meta-analyses across medicine. Gerontology, 61, 97–108.

Welch V., Petticrew M., Ueffing E., Benkhalti Jandu M., Brand K., Dhaliwal B., Kristjansson E., Smylie J., Wells G.A., Tugwell P., (2012) Does consideration and assessment of effects on health equity affect the conclusions of systematic reviews? A methodology study. PLoS ONE, 7, e31360.

WHO, (2019) Gender, Equity and Human Rights. Available online: https://www.who.int/gender-equity-rights/understanding/gender-definition/en/ (accessed on 26 April 2019).



Yogev Y., Melamed N., Bardin R., Tenenbaum-Gavish K., Ben-Shitrit G., Ben-Haroush A., (2010) Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. Am. J. Obstet. Gynecol., 203, e551–e557.

Yusuf S., Wittes J., (2016) Interpreting geographic variations in results of randomized, controlled trials. N. Engl. J. Med., 375, 2263–2271.

14 - VARIABILE SESSO-GENERE: RACCOMANDAZIONI ME-TODOLOGICHE PER AUMENTARE IL VALORE SCIENTIFICO DEGLI STUDI CLINICI

Anderson L.C., Bolling D.Z., Schelinski S., Coffman M.C., Pelphrey K.A., Kaiser M.D., (2013) Sex differences in the development of brain mechanisms for processing biological motion, Neuroimage, 83, pp. 751-760

Asperger H., (1944) Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter [Autistic psychopathy in childhood], Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 117, pp. 76-136

Attwood T., (2007) The complete guide to Asperger's syndrome, Jessica Kingsley Publishers, London

Auyeung B., Lombardo M.V., Baron-Cohen S., (2013) Prenatal and postnatal hormone effects on the human brain and cognition, Pflugers Arch, 465, pp. 557-571

Baio J., (2014) Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010, CDC Morb Mortal Wkly Rep Surveil Sum, 63, pp. 1-21

Baird G., Simonoff E., Pickles A., et al., (2006) Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP), Lancet, 368, pp. 210-215

Baron-Cohen S., Auyeung B., Nørgaard-Pedersen B., et al., (2014) Elevated fetal steroidogenic activity in autism [published online ahead of print June 3, 2014]. Mol Psychiatry. http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.48.

Baron-Cohen S., Scott F.J., Allison C., et al., (2009) Prevalence of autismspectrum conditions: UK school-based population study, Br J Psychiatry, 194, pp. 500-509

Baron-Cohen S., Lombardo M.V., Auyeung B., Ashwin E., Chakrabarti B., Knickmeyer R., (2011) Why are autism spectrum conditions more prevalent in males?, PLoS Biol, 9, p. e1001081

Baron-Cohen S., Cassidy S., Auyeung B., et al., (2014) Attenuation of typical sex differences in 800 adults with autism vs. 3,900 controls, PLoS One, 9, p. e102251

Baron-Cohen S., Wheelwright S., Skinner R., Martin J., Clubley E., (2001) The Autism-Spectrum Quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/ high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians, J Autism Dev Disord, 31 pp. 5-17

Baron-Cohen S., (2002) The extreme male brain theory of autism, Trends Cogn Sci, 6, pp. 248-254

Beacher F.D., Radulescu E., Minati L., et al., (2012) Sex differences and autism: brain function during verbal fluency and mental rotation, PLoS One, 7, p. e38355

Beacher F.D., Minati L., Baron-Cohen S., et al., (2012) Autism attenuates sex differences in brain structure: a combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study, AJNR Am J Neuroradiol, 33, pp. 83-89

Begeer S., Mandell D., Wijnker-Holmes B., et al., (2013) Sex differences in the timing of identification among children and adults with autism spectrum disorders, J Autism Dev Disord, 43, pp. 1151-1156

Bejerot S., Eriksson J.M., Bonde S., Carlstrom K. Humble M.B., Eriksson E., (2012) The extreme male brain revisited: gender coherence in adults with autism spectrum disorder, Br J Psychiatry, 201, pp. 116-123

Ben-Itzchak E., Ben-Shachar S., Zachor D.A., (2013) Specific neurological phenotypes in autism spectrum disorders are associated with sex representation, Autism Res, 6, pp. 596-604

Bloss C.S., Courchesne E., (2007) MRI neuroanatomy in young girls with autism: a preliminary study, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 46, pp. 515-523

Bölte S., Duketis E., Poustka F., Holtmann M., (2011) Sex differences in cognitive domains and their clinical correlates in higher-functioning autism spectrum disorders, Autism, 15, pp. 497-511

Braunschweig D., Van de Water J., (2012) Maternal autoantibodies in autism, Arch Neurol, 69, pp. 693-699

Campbell D.J., Chang J., Chawarska K., (2014) Early generalized overgrowth in autism spectrum disorder: prevalence rates, gender effects, and clinical outcomes, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 53, pp. 1063-1073

Carter A.S., Black D.O., Tewani S., Connolly C.E., Kadlec M.B., Tager-Flusberg H., (2007) Sex differences in toddlers with autism spectrum disorders, J Autism Dev Disord, 37, pp. 86-97

Chakrabarti B., Dudbridge F., Kent L., et al., (2009) Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome, Autism Res, 2 (3), pp. 157-177

Chang S.C., Pauls D.L., Lange C., Sasanfar R., Santangelo S.L., (2013) Sex-specific association of a common variant of the XG gene with autism spectrum disorders, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 162B, pp. 742-750

Cheslack-Postava K., Jordan-Young R.M., (2012) Autism spectrum disorders: toward a gendered embodiment model, Soc Sci Med, 74, pp. 1667-1674

Cicchetti D., Rogosch F.A., (1996) Equifinality and multifinality in developmental psychopathology, Dev Psychopathol, 8, pp. 597-600

Constantino J.N., Todorov A., Hilton C., et al., (2013) Autism recurrence in half siblings: strong support for genetic mechanisms of transmission in ASD, Mol Psychiatry, 18, pp. 137-138

Constantino J.N., Charman T., (2012) Gender bias, female resilience, and the sex ratio in autism, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 51, pp. 756-758

Constantino J.N., (2011) The quantitative nature of autistic social impairment, Pediatr Res, 69, pp. 55R-62R

Courchesne E., Campbell K., Solso S., (2011) Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology, Brain Res, 1380, pp. 138-145

Dean M., Kasari C., Shih W., et al., (2014) The peer relationships of girls with ASD at school: comparison to boys and girls with and without ASD, J Child Psychol Psychiatry, 55, pp. 1218-1225

Dworzynski K., Ronald A., Bolton P., Happé F., (2012) How different are girls and boys above and below the diagnostic threshold for autism spectrum disorders?, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 51, pp. 788-797

Ehlers S., Gillberg C., Wing L., (1999) A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children, J Autism Dev Disord, 29, pp. 129-141

Ellis L., Hershberger S., Field E., et al., (2008) Sex Differences: Summarizing More than a Century of Scientific Research, Psychology Press, New York

Fombonne E., Quirke S., Hagen A., (2011) Epidemiology of pervasive developmental disorders, D.G. Amaral, G. Dawson, D.H. Geschwind (Eds.), Autism Spectrum Disorders, Oxford University Press, New York, pp. 90-111

Frazier T.W., Georgiades S., Bishop S.L., Hardan A.Y., (2014) Behavioral and cognitive characteristics of females and males with autism in the simons simplex collection, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 53, pp. 329-340, e323

Giarelli E., Wiggins L.V., Rice C.E., et al., (2010) Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children, Disabil Health J, 3, pp. 107-116

Gillberg C., (2010) The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations, Res Dev Disabil, 31, pp. 1543-1551

Gilman S.R., Iossifov I., Levy D., Ronemus M., Wigler M., Vitkup D., (2011) Rare de novo variants associated with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses, Neuron, 70, pp. 898-907

Goddard L., Dritschel B., Howlin P., (2014) A preliminary study of gender differences in autobiographical memory in children with an autism spectrum disorder, J Autism Dev Disord, 44, pp. 2087-2095

Goin-Kochel R.P., Abbacchi A., Constantino J.N., (2007) Lack of evidence for increased genetic loading for autism among families of affected females: a replication from family history data in two large samples, Autism, 11, pp. 279-286

Goldman S., (2013) Opinion: sex, gender and the diagnosis of autism—a biosocial view of the male preponderance, Res Autism Spectr Disord, 7, pp. 675-679

Gould J., Ashton-Smith J., (2011) Missed diagnosis or misdiagnosis: girls and women on the autism spectrum, Good Autism Practice, 12, pp. 34-41

Grønborg T.K., Schendel D.E., Parner E.T., (2013) Recurrence of autism spectrum disorders in full- and half-siblings and trends over time: a population-based cohort study, JAMA Pediatr, 167, pp. 947-953

Hallmayer J., Cleveland S., Torres A., et al., (2011) Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism, Arch Gen Psychiatry, 68, pp. 1095-1102

Head A.M., McGillivray J.A., Stokes M.A., (2014) Gender differences in emotionality and sociability in children with autism spectrum disorders, Mol Autism, 5, p. 19

Hiller R.M., Young R.L., Weber N., (2014) Sex Differences in autism spectrum disorder based on DSM-5 criteria: evidence from clinician and teacher reporting, J Abnorm Child Psychol, 42, pp. 1381-1393

Hinkka-Yli-Salomaki S., Banerjee P.N., Gissler M., et al., (2014) The incidence of diagnosed autism spectrum disorders in Finland, Nord I Psychiatry, 68, pp. 472-480

Hofvander B., Delorme R., Chaste P., et al., (2009) Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders, BMC Psychiatry, 9, p. 35

Holtmann M., Bölte S., Poustka F., (2007) Autism spectrum disorders: sex differences in autistic behaviour domains and coexisting psychopathology, Dev Med Child Neurol, 49, pp. 361-366

Idring S., Rai D., Dal H., et al., (2012) Autism spectrum disorders in the stockholm youth cohort: design, prevalence and validity, PLoS One, 7, p. e41280

Iossifov I., Ronemus M., Levy D., et al., (2012) De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum, Neuron, 74, pp. 285-299

Jacquemont S., Coe B.P., Hersch M., et al., (2014) A higher mutational burden in females supports a "female protective model" in neurodevelopmental disorders, Am J Hum Genet, 94, pp. 415-425

Jensen C.M., Steinhausen H.C., Lauritsen M.B., (2014) Time trends over 16 years in incidence-rates of autism spectrum disorders across the lifespan based on nationwide Danish register data, J Autism Dev Disord, 44, pp. 1808-1818

Kang H.J., Kawasawa Y.I., Cheng F., et al., (2011) Spatio-temporal transcriptome of the human brain, Nature, 478, pp. 483-489

Kanner L., (1943) Autistic disturbances of affective contact, Nervous Child, 2, pp. 217-250

Kendler K.S., (2009) An historical framework for psychiatric nosology, Psychol Med, 39, pp. 1935-1941

Kim Y.S., Leventhal B.L., Koh Y.J., et al., (2011) Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample, Am J Psychiatry, 168, pp. 904-912

Kong S.W., Collins C.D., Shimizu-Motohashi Y., et al., (2012) Characteristics and predictive value of blood transcriptome signature in males with autism spectrum disorders, PLoS One, 7, p. e49475

Kopp S., Gillberg C., (1992) Girls with social deficits and learning problems: autism, atypical Asperger syndrome or a variant of these conditions, Eur Child Adolesc Psychiatry, 1, pp. 89-99

Kopp S., Gillberg C., (2011) The Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSO)-Revised Extended Version (ASSO-REV): an instrument for better capturing the autism phenotype in girls? A preliminary study involving 191 clinical cases and community controls, Res Dev Disabil, 32, pp. 2875-2888

Kothari R., Skuse D., Wakefield J., Micali N., (2013) Gender differences in the relationship between social communication and emotion recognition, I Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 52, pp. 1148-1157, e1142

Koyama T., Kamio Y., Inada N., Kurita H., i (2009) Sex differences in WISC-III profiles of children with high-functioning pervasive developmental disorders, J Autism Dev Disord, 39, pp. 135-141

Kreiser N.L., White S.W., (2014) ASD in females: are we overstating the gender difference in diagnosis?, Clin Child Fam Psychol Rev, 17, pp. 67-84

Lai M.C., Lombardo M.V., Baron-Cohen S., (2014) Autism, Lancet, 383, pp. 896-910

Lai M.C., Lombardo M.V., Ruigrok A.N., et al., (2012) Cognition in males and females with autism: similarities and differences, PLoS One, 7, p. e47198

Lai M.C., Lombardo M.V., Chakrabarti B., Baron-Cohen S., (2013) Subgrouping the autism "spectrum": reflections on DSM-5, PLoS Biol, 11, p. e1001544

Lai M.C., Lombardo M.V., Pasco G., et al., (2011) A behavioral comparison of male and female adults with high functioning autism spectrum conditions, PLoS One, 6, p. e20835

Lai M.C., Lombardo M.V., Suckling J., et al., (2013) Biological sex affects the neurobiology of autism, Brain, 136, pp. 2799-2815

Lemon J.M., Gargaro B., Enticott P.G., Rinehart N.J., (2011) Executive functioning in autism spectrum disorders: a gender comparison of response inhibition, J Autism Dev Disord, 41, pp. 352-356

Lenz K.M., Nugent B.M., Haliyur R., McCarthy M.M., (2013) Microglia are essential to masculinization of brain and behavior, J Neurosci, 33, pp. 2761-2772

Levy D., Ronemus M., Yamrom B., et al., (2011) Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders, Neuron, 70, pp. 886-897

Lim E.T., Raychaudhuri S., Sanders S.J., et al., (2013) Rare complete knockouts in humans: population distribution and significant role in autism spectrum disorders, Neuron, 77, pp. 235-242

Lord C., Schopler E., Revicki D., (1982) Sex differences in autism, J Autism Dev Disord, 12, pp. 317-330

Lu A.T., Cantor R.M., (2012) Allowing for sex differences increases power in a GWAS of multiplex autism families, Mol Psychiatry, 17, pp. 215-222

Lugnegård T., Hallerback M.U., Gillberg C., (2011) Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome, Res Dev Disabil, 32, pp. 1910-1917

Mandy W., Chilvers R., Chowdhury U., Salter G., Seigal A., Skuse D., (2012) Sex differences in autism spectrum disorder: evidence from a large sample of children and adolescents, J Autism Dev Disord, 42, pp. 1304-1313

Mattila M.L., Kielinen M., Linna S.L., et al., (2011) Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 50, pp. 583-592, e511

May T., Cornish K., Rinehart N., (2014) Does gender matter? A one year follow-up of autistic, attention and anxiety symptoms in high-functioning children with autism spectrum disorder, J Autism Dev Disord, 44, pp. 1077-1086

Murdoch J.D., State M.W., (2013) Recent developments in the genetics of autism spectrum disorders, Curr Opin Genet Dev, 23, pp. 310-315

Nordahl C.W., Lange N., Li D.D., et al., (2011) Brain enlargement is associated with regression in preschool-age boys with autism spectrum disorders, Proc Natl Acad Sci U S A, 108, pp. 20195-20200

Nordahl C.W., Scholz R., Yang X., et al., (2012) Increased rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders: a longitudinal study, Arch Gen Psychiatry, 69, pp. 53-61

O'Nions E., Viding E., Greven C.U., Ronald A., Happé F., (2013) Pathological demand avoidance: exploring the behavioural profile, Autism, 18, pp. 538-544

Ozonoff S., Young G.S., Carter A., et al., (2011) Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study, Pediatrics, 128, pp. e488-e495

Parikshak N.N., Luo R., Zhang A., et al., (2013) Integrative functional genomic analyses implicate specific molecular pathways and circuits in autism, Cell, 155, pp. 1008-1021

Pfaff D.W., Rapin I., Goldman S., (2011) Male predominance in autism: neuroendocrine influences on arousal and social anxiety, Autism Res, 4, pp. 163-176

Philip R.C., Dauvermann M.R., Whalley H.C., Baynham K., Lawrie S.M., Stanfield A.C., (2012) A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders, Neurosci Biobehav Rev, 36, pp. 901-942

Pinto D., Delaby E., Merico D., et al., (2014) Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders, Am J Hum Genet, 94, pp. 677-694

Pohl A., Cassidy S., Auyeung B., Baron-Cohen S., (2014) Uncovering steroidopathy in women with autism: a latent class analysis, Mol Autism, 5, p. 27

Puleo C.M., Schmeidler J., Reichenberg A., et al., (2012) Advancing paternal age and simplex autism, Autism, 16, pp. 367-380

Ramsey J.M., Schwarz E., Guest P.C., et al., (2012) Molecular sex differences in human serum, PLoS One, 7, p. e51504

Raznahan A., Wallace G.L., Antezana L., et al., (2013) Compared to what? Early brain overgrowth in autism and the perils of population norms, Biol Psychiatry, 74, pp. 563-575

Reich R., Cloninger C.R., Guze S.B., (1975) The multifactorial model of disease transmission: I. Description of the model and its use in psychiatry, Br J Psychiatry, 127, pp. 1-10

Rhodes G., Jeffery L., Taylor L., Ewing L., (2013) Autistic traits are linked to reduced adaptive coding of face identity and selectively poorer face recognition in men but not women, Neuropsychologia, 51, pp. 2702-2708

Robinson E.B., Lichtenstein P., Anckarsater H., Happé F., Ronald A., (2013) Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior, Proc Natl Acad Sci U S A, 110, pp. 5258-5262

Ronald A., Happé F., Bolton P., et al., (2006) Genetic heterogeneity between the three components of the autism spectrum: a twin study, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 45, pp. 691-699

Ronald A., Happé F., Price T.S., Baron-Cohen S., Plomin R., (2006) Phenotypic and genetic overlap between autistic traits at the extremes of the general population, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 45, pp. 1206-1214

Ronald A., Larsson H., Anckarsater H., Lichtenstein P., (2011) A twin study of autism symptoms in Sweden, Mol Psychiatry, 16, pp. 1039-1047

Ronald A., Hoekstra R.A., (2011) Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 156B, pp. 255-274

Rossignol D.A., Frye R.E., (2012) A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures, Mol Psychiatry, 17, pp. 389-401

Rubenstein J.L., (2010) Three hypotheses for developmental defects that may underlie some forms of autism spectrum disorder, Curr Opin Neurol, 23, pp. 118-123

Russell G., Steer C., Golding J., (2011) Social and demographic factors that influence the diagnosis of autistic spectrum disorders, Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 46, pp. 1283-1293

Rutter M., Caspi A., Moffitt T.E., (2003) Using sex differences in psychopathology to study causal mechanisms: unifying issues and research strategies, J Child Psychol Psychiatry, 44, pp. 1092-1115

Saemundsen E., Magnusson P., Georgsdottir I., Egilsson E., Rafnsson V., (2013) Prevalence of autism spectrum disorders in an Icelandic birth cohort, BMJ Open, 3, pii: e002748

Sanders S.J., Ercan-Sencicek A.G., Hus V., et al., (2011) Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism, Neuron, 70, pp. 863-885

Sandin S., Lichtenstein P., Kuja-Halkola R., Larsson H., Hultman C.M., Reichenberg A., (2014) The familial risk of autism, JAMA, 311, pp. 1770-1777

Sarachana T., Hu V.W., (2013) Genome-wide identification of transcriptional targets of RORA reveals direct regulation of multiple genes associated with autism spectrum disorder, Mol Autism, 4, p. 14

Sato D., Lionel A.C., Leblond C.S., et al., (2012) SHANK1 deletions in males with autism spectrum disorder, Am J Hum Genet, 90, pp. 879-887

Schaafsma S.M., Pfaff D.W., (2014) Etiologies underlying sex differences in autism spectrum disorders, Front Neuroendocrinol, 35, pp. 255-271

Schendel D.E., Autry A., Wines R., Moore C., (2009) The co-occurrence of autism and birth defects: prevalence and risk in a population-based cohort, Dev Med Child Neurol, 51, pp. 779-786

Schneider K., Regenbogen C., Pauly K.D., et al., (2013) Evidence for gender-specific endophenotypes in high-functioning autism spectrum disorder during empathy, Autism Res, 6, pp. 506-521

Schumann C.M., Barnes C.C., Lord C., Courchesne E., (2009) Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments, Biol Psychiatry, 66, pp. 942-949

Schumann C.M., Bloss C.S., Barnes C.C., et al., (2010) Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism, J Neurosci, 30, pp. 4419-4427

Schwarz E., Guest P.C., Rahmoune H., et al., (2011) Sex-specific serum biomarker patterns in adults with Asperger's syndrome, Mol Psychiatry, 16, pp. 1213-1220

Shattuck P.T., Durkin M., Maenner M., et al., (2009) Timing of identification among children with an autism spectrum disorder: findings from a population-based surveillance study, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 48, pp. 474-483

Skuse D.H., (2000) Imprinting, the X-chromosome, and the male brain: explaining sex differences in the liability to autism, Pediatr Res, 47, pp. 9-16

Solomon M., Miller M. Taylor S.L., Hinshaw S.P., Carter C.S., (2012) Autism symptoms and internalizing psychopathology in girls and boys with autism spectrum disorders, J Autism Dev Disord, 42, pp. 48-59

Springer K.W., Mager Stellman J., Jordan-Young R.M., (2012) Beyond a catalogue of differences: a theoretical frame and good practice guidelines for researching sex/gender in human health, Soc Sci Med, 74, pp. 1817-1824

Steeb H., Ramsey J.M., Guest P.C., et al., (2014) Serum proteomic analysis identifies sex-specific differences in lipid metabolism and inflammation profiles in adults diagnosed with Asperger syndrome, Mol Autism, 5, p. 4

Stoner R., Chow M.L., Boyle M.P., et al., (2014) Patches of disorganization in the neocortex of children with autism, N Engl J Med, 370, pp. 1209-1219

Sumi S., Taniai H., Miyachi T., Tanemura M., (2006) Sibling risk of pervasive developmental disorder estimated by means of an epidemiologic survey in Nagoya, Japan. J Hum Genet, 51, pp. 518-522

Surén P., Stoltenberg C., Bresnahan M., et al., (2013) Early growth patterns in children with autism, Epidemiology, 24, pp. 660-670

Surén P., Bakken I.J., Aase H., et al., (2012) Autism spectrum disorder, ADHD, epilepsy, and cerebral palsy in Norwegian children, Pediatrics, 130, pp. e152-e158

Suzuki K., Sugihara G., Ouchi Y., et al., (2013) Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder, JAMA Psychiatry, 70, pp. 49-58

Szatmari P., Liu X.Q., Goldberg G., et al., (2012) Sex differences in repetitive stereotyped behaviors in autism: implications for genetic liability, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 159B, pp. 5-12

Torres E.B., Isenhower R.W., Yanovich P., et al., (2013) Strategies to develop putative biomarkers to characterize the female phenotype with autism spectrum disorders, J Neurophysiol, 110 (7), pp. 1646-1662

Tropeano M., Ahn J.W., Dobson R.J., et al., (2013) Male-biased autosomal effect of 16p13.11 copy number variation in neurodevelopmental disorders, PLoS One, 8 (4), p. e61365

Trubanova A., Donlon K., Kreiser N.L., Ollendick T.H., White S.W., (2014) Under-identification of ASD in females: a case series illustrating the unique presentation of ASD in young adult females, Scand J Child Adolesc Psychiatry Psychol, 2, pp. 66-76

Tsai L.Y., Beisler J.M., (1983) The development of sex differences in infantile autism, Br J Psychiatry, 142, pp. 373-378

Tsai L.Y., Stewart M.A., August G., (1981) Implication of sex differences in the familial transmission of infantile autism, J Autism Dev Disord, 11, pp. 165-173

Valla J.M., Ganzel B.L., Yoder K.J., et al., (2010) More than maths and mindreading: sex differences in empathizing/systemizing covariance, Autism Res, 3, pp. 174-184

Van Wijngaarden-Cremers P.J., van Eeten E., Groen W.B., Van Deurzen P.A., Oosterling I.J., Van der Gaag R.J., (2014) Gender and age differences in the core triad of impairments in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis, J Autism Dev Disord, 44, pp. 627-635

Via E., Radua J., Cardoner N., Happé F., Mataix-Cols D., (2011) Metaanalysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder: should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder?, Arch Gen Psychiatry, 68, pp. 409-418

Werling D.M., Geschwind D.H., (2013) Sex differences in autism spectrum disorders, Curr Opin Neurol, 26, pp. 146-153

Willsey A.J., Sanders S.J., Li M., et al., (2013) Coexpression networks implicate human midfetal deep cortical projection neurons in the pathogenesis of autism, Cell, 155, pp. 997-1007

Wing L., (1981) Sex ratios in early childhood autism and related conditions, Psychiatry Res, 5, pp. 129-137

Wing L., (1984) Some questions on sex differences, J Autism Dev Disord, 14, pp. 211-214

Wing L., (1975) The autistic spectrum: a guide for parents and professionals, Constable and Robinson Ltd., London, UK

Zhao X., Leotta A., Kustanovic. V., et al., (2007) A unified genetic theory for sporadic and inherited autism, Proc Natl Acad Sci U S A, 104, pp. 12831-12836

Ziats M.N., Rennert O.M., (2013) Sex-biased gene expression in the developing brain: implications for autism spectrum disorders, Mol Autism, 4, p. 10

CONCLUSIONE

Quando abbiamo deciso di affrontare il tema delle differenze di genere nell'ambito delle Neuroscienze e delle Scienze Psicologiche ci siamo buttati a capofitto, presi dall'interesse per l'argomento, per approfondire quali fossero le differenze e quali le uguaglianze. Abbiamo cercato di capire quali fossero le specifiche del SNC di entrambi i generi per poter fare una "mappa" delle differenze. Entrando nell'argomento e sviluppandolo, ci siamo soffermati sul senso di questa raccolta e abbiamo pensato che il punto non sarebbe dovuto essere le differenze, i punti di allontanamento tra un genere e l'altro, piuttosto "cosa fare di queste differenze?". Come avrete notato, possiamo contare su numerose differenze in termini anatomici, biologici, sintomatologici e prognostici, ma questo sapere non dovrebbe essere fine a se stesso: riteniamo infatti che sia importante conoscere gli aspetti di divergenza ma che questi debbano diventare strumento di lettura della realtà e metodologia di lavoro, al fine di poter creare modelli teorici e forme di intervento sempre più ritagliate sul costrutto di Persona.

Consapevoli del fatto che questo Journal sia uno spiraglio sull'argomento e che, soprattutto per chi si introduce per la prima volta a questo tema, possa risultare tutt'altro che esaustiva, ci auspichiamo che tale selezione possa fornirvi uno sguardo su temi che talvolta potrebbero non essere trattati con la giusta cautela e la necessaria attenzione. A tal proposito siamo confidenti che questo numero della rivista possa essere slancio per i nostri lettori, per approfondire la tematica, sviluppare una propria idea sul tema e portare poi il proprio contributo all'interno delle proprie comunità scientifiche e/o professionali, essendo così

stimolo per riflessioni ed eventuali evoluzioni nei propri campi d'azione.

Vorremmo chiarire che non è nostra intenzione prendere distanza da ciò che c'è stato prima, né che vada "tutto buttato e rifatto da capo": vorremmo invece dare spazio di riflessione ad un atteggiamento investigativo che tenga conto, nelle ricerche e negli studi a venire della variabile di genere.

Se nelle prime due sezioni del *journal* è stato quasi doveroso dover presentare le differenze tra i generi sia in termini neurobiologici che psicologici, il finale potrebbe fornire da esempio di risoluzione alla domanda "Sì, ma quindi che ruolo hanno queste differenze?"

La medicina di genere, già disciplinata in Italia dal 2018, è una realtà viva che necessita di continui stimoli, occasioni per riflettere e pensare, nell'esperienza quotidiana, in che modo tali differenze possano essere il trampolino di lancio per l'integrazione degli strumenti a disposizione dei professionisti sanitari e soprattutto per un progresso inclusivo tout-court nella comunità scientifica.

È, a nostro avviso, arrivato il momento per agire.

LE FONTI DI QUESTO NUMERO

Brain

Brain: A Journal Of Neurology È Una Rivista Scientifica Peer-Reviewed Di Neurologia, Fondata Nel 1878; È Pubblicato Dalla Oxford University Press. Si Occupa Principalmente Di Neurologia Clinica E Di Neuroscienze.

Neuroscience And Biobehavioral Reviews

Neuroscience & Biobehavioral Reviews È Una Rivista Scientifica Peer-Reviewed Che Copre Le Neuroscienze Comportamentali, Pubblicata Da Elsevier. La Rivista Pubblica Recensioni, Articoli Teorici E Mini-Recensioni. È Una Rivista Ufficiale Dell'international Behavioral Neuroscience Society.

Journal Of Neuroscience

Il Journal Of Neuroscience È Una Rivista Scientifica Settimanale Peer-Reviewed Pubblicata Dalla Society For Neuroscience. Copre La Ricerca Empirica Su Tutti Gli Aspetti Delle Neuroscienze. Fondato Nel 1981 È Oggi Un Riferimento Per Il Settore Delle Neuroscienze.

Journal Of The American Academy Of Child And Adolescent Psychiatry

È La Rivista Di Punta Dell'american Academy Of Child And Adolescent Psychiatry Ed È La Rivista Leader Incentrata Esclusivamente Sulla Ricerca Psichiatrica E Sul Trattamento Odierno Del Bambino E Dell'adolescente. Pubblicato Dodici Volte All'anno, Ogni Numero È Impegnato Nella Sua Missione Di Far Progredire La Scienza Della Salute Mentale Pediatrica E Promuovere La Cura Dei Giovani E Delle Loro Famiglie.



Neuroimage: Clinical

Neuroimage: Clinical È Una Rivista Scientifica Online Ad Accesso Aperto, Che Si Occupa Di Malattie, Disturbi, Sindromi E Sviluppo Del Sistema Nervoso Centrale Attraverso Tecniche Di Neuroimaging. È Stato Fondato Nel 2012 Ed È Pubblicato Da Elsevier Come Rivista Sorella Di Neuroimage.

Journal Of Cellular And Molecular Medicine

È Una Rivista Internazionale Che Pubblica Articoli Peer-Reviewed Dedicati A Ricerche E Concetti Originali In Tutti I Campi Della Medicina Cellulare E Molecolare. Pubblica Ricerche Di Base Che Promuovono La Comprensione Dei Meccanismi Cellulari E Molecolari Della Malattia E Studi Traslazionali Che Convertono Questa Conoscenza In Approcci Terapeutici.

Brain Imaging And Behavior

Rivista Bimestrale Peer-Reviewed Che Si Occupa Di Ricerca Che Fa Uso Del Metodo Delle Neuroimmagini Per Quanto Riguarda I Meccanismi, Le Diagnosi, I Trattamenti, E Tutto Ciò Che Riguarda Il Funzionamento Del Sistema Nervoso Centrale.

Cells

È Una Rivista Internazionale, Peer-Reviewed, A Libero Accesso, Che Si Occupa Di Biologia, Biologia Molecolare E Biofisica. I Loro Temi Principali Riguardano La Clinica, La Citologia E Gli Studi Epidemiologici.

Bmc Neuroscience

Prodotta Dalla Casa Editrice Tedesca Springer, Si Trova Nella Sezione Springer Science Che È Specializzata Nell'edizione Di Riviste E Opere Tecniche, Scientifiche E Mediche. Bmc Neuroscience Si Occupa Del Sistema Nervoso Negli Aspetti Anatomici, Cellulari, Molecolari, Genetici, Genomici, Sistemici, Di Sviluppo, Cognitivi E Comportamentali



Diabetology & Metabolic Syndrome

È Una Rivista Che Pubblica Articoli Su Tutti Gli Aspetti Della Fisiopatologia Del Diabete E Della Sindrome Metabolica. Pubblicando Materiale Originale Che Esplora Qualsiasi Area Della Ricerca Di Laboratorio, Animale O Clinica Sul Diabete E La Sindrome Metabolica, La Rivista Offre Un Forum Altamente Visibile Per Nuove Intuizioni E Discussioni Su Questioni Importanti Per La Comunità Interessata.

Current Cardiology Reports

Lo Scopo Di Questa Rivista È Di Fornire Prospettive Tempestive Da Parte Di Esperti Sugli Attuali Progressi Della Medicina Cardiovascolare. Cerca Anche Di Fornire Revisioni Che Mettano In Evidenza I Più Importanti Articoli Pubblicati Di Recente Selezionati Dalla Ricchezza Della Letteratura Cardiovascolare Disponibile.

Neuroscience Journal

Il Neuroscience Journal È Prodotto Dalla Casa Editrice Hindawi Publishing Corporation, Fondata Nel 1997, Che Pubblica Testi Di Letteratura Scientifica, Tecnica E Medica Per Un Volume Di Oltre 20000 Nuovi Articoli Ogni Anno.