



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA
IN
NEUROPSICHIATRIA INFANTILE
Direttore: Prof. Domenico Mazzone

Dott. Laura Rosaria Battaglia

**STUDIO OSSERVAZIONALE LONGITUDINALE
DELLE CARATTERISTICHE COGNITIVE E MOTORIE
NELLE PARALISI CEREBRALI INFANTILI:
DIFFERENZE DI GENERE**

TESI DI DOTTORATO

Coordinatore: Prof. Domenico Mazzone

Tutor: Prof. Matteo Cioni

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

Indice

1.	RIASSUNTO.....	
	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.	
2.	INTRODUZIONE.....	6
3.	OBIETTIVO.....	21
4.	MATERIALI E METODI.....	22
	4.1 GMFM (<i>Gross Motor Function Measure</i>) e GMFCS (<i>Gross Motor Function Classification System</i>).....	24
	4.2 CAT-CLAMS (<i>Cognitive Adaptive Test/ Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale</i>).....	29
	4.3 <i>Scale d'Intelligenza Wechsler (WPPSI, WISC)</i>	30
	4.4 <i>Indagine statistica</i>	31
5.	RESULTATI.....	E
	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.2	
	5.1 <i>Caratteristiche delle funzioni grosso-motorie</i>	33
	5.2 <i>Valutazione cognitiva</i>	38
6.	DISCUSSIONE.....	43
7.	CONCLUSIONI.....	52
8.	BIBLIOGRAFIA.....	54

1. Riassunto

Introduzione

Negli ultimi anni un gran numero di ricerche ha mostrato differenze genere-correlate in condizioni di normalità e in presenza di varie condizioni cliniche mettendo in evidenza la diversa influenza del genere, maschile e femminile, su eziologia, diagnosi, trattamento e prevenzione, sottolineandone l'evidente effetto sulla salute. La medicina di genere rappresenta attualmente un percorso trasversale tra le discipline mediche con l'obiettivo di individuare le più idonee strategie di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie comuni ai due generi che incidono diversamente sulla popolazione maschile e su quella femminile.

In particolare, l'influenza del genere sulla risposta del sistema nervoso centrale (SNC) all'azione di noxae patogene è stata messa in luce da numerose scoperte relative agli aspetti biologici, genetico-evoluzionistici, biochimici, isto-morfologici, anatomo-strutturali che rappresentano importanti punti di partenza per la ricerca di potenziali interventi di neuroprotezione mirati in base al genere.

In questa tesi presentiamo i risultati di uno studio longitudinale effettuato su bambini seguiti periodicamente presso l'Ambulatorio di Paralisi Cerebrali Infantili dell'Università di Catania allo scopo di mettere in evidenza il ruolo del genere nell'outcome cognitivo e motorio di soggetti in età evolutiva con forme spastiche di Paralisi Cerebrale Infantile (PCI).

Materiali e metodi

Per questo studio condotto, in un periodo di 2 anni, (2010-2011) è stato preso in considerazione un campione costituito da n. 38 bambini (n. 17 femmine e n. 21 maschi). Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una prima valutazione (età compresa tra i 24 mesi e gli 8 anni) e ad una seconda valutazione (età compresa tra i 4 e i 10 anni) per la definizione di un quoziente di sviluppo (QS), mediante CAT-CLAMS, e del funzionamento intellettuale generale, mediante test psicometrico standardizzato (Scale d'Intelligenza Wechsler); inoltre, ad entrambi i tempi è stata effettuata una valutazione delle funzioni grosso-motorie mediante GMFM, classificate come livelli GMFCS.

Risultati

Lo studio, in accordo con precedenti lavori, ha dimostrato la presenza di differenze correlate al genere nell'ambito dello sviluppo psicomotorio di bambini con PCI durante i primi 4 anni di vita; infatti, nel nostro campione, le femmine con emiplegia hanno

mostrato, rispetto ai maschi, un maggiore QS alla scala CAT-CLAMS e, successivamente, un maggiore QIT ai test psicometrici standardizzati riflettendo, tale risultato, la stabilità nel tempo di un favorevole sviluppo cognitivo nel genere femminile; inoltre, indipendentemente dal genere, i bambini con emiplegia, hanno mantenuto nel tempo le loro abilità grosso-motorie entro il I livello GMFCS, in assenza di significative modificazioni nei punteggi riportati alle dimensioni GMFM.

Lo studio ha messo in rilievo il migliore sviluppo grosso-motorio delle femmine con diplegia attribuibile, in particolare, alle migliori performances mostrate alla dimensione D (stazione eretta) della GMFM ed alla riclassificazione delle performances grosso-motorie di due femmine diplegiche dal III livello al II livello GMFCS. I bambini con tetraplegia appartenevano più frequentemente al IV e al V livello, similmente distribuiti tra i due generi ad entrambe le valutazioni.

I maschi, in tutti i gruppi considerati, hanno mostrato stabilità nel tempo delle funzioni grosso-motorie relativamente alla GMFM ed alla classificazione GMFCS.

Conclusioni

La nostra ricerca mette in evidenza come il genere possa influenzare differentemente lo sviluppo cognitivo e motorio di bambini affetti da PCI. Il genere femminile mostra una migliore riorganizzazione post-lesionale in presenza di lesioni sia unilaterali

che bilaterali rispetto al genere maschile; ciò è rilevabile sia sul versante cognitivo che motorio. L'identificazione di differenti caratteristiche dell'outcome psico-motorio nei due generi potrebbe essere di particolare interesse per l'impostazione di specifici strumenti di valutazione funzionale e per la programmazione di interventi riabilitativi mirati in base al genere.

2. Introduzione

Il ruolo del genere sul neurosviluppo è stato oggetto di un recente lavoro che ha messo in rilievo, per la prima volta, uno spettro di funzioni cognitive e motorie in bambini con forme cliniche spastiche, da lievi a severe, di Paralisi Cerebrale Infantile dal punto di vista del genere; è stato dimostrato, in particolare, un migliore sviluppo psicomotorio nelle femmine emiplegiche, rispetto ai maschi, nei primi 4 anni di vita (Romeo DM, Cioni M, Battaglia LR, Palermo F, Mazzone D, 2011).

Il termine “*Paralisi cerebrale infantile*” (PCI) descrive un gruppo eterogeneo di disordini caratterizzati da un “*disturbo persistente ma non immutabile della postura e del movimento dovuto ad una alterazione della funzione cerebrale per cause pre, peri o post natali, prima che se ne completi la maturazione morfo-funzionale*” (Spastic Society, Berlino 1966) ovvero un “*disturbo non progressivo che interviene durante lo sviluppo del cervello nel periodo fetale e nella prima infanzia*” (Bax et al, 2005).

I disordini e le limitazioni funzionali del movimento, tuttavia, spesso non rappresentano l'unica manifestazione clinica della PCI

ma, a determinare l'ampia eterogeneità dei quadri clinici, possono contribuire disturbi associati con una frequenza del 30-60%; tra questi il ritardo mentale (con un'incidenza complessiva più elevata rispetto a quella osservata nella popolazione normale variando, tuttavia, a seconda della forma clinica) (Hagberg B *et al*, 1975; Evans P *et al*, 1985; Pharoah POD *et al*, 1998), sensoriali (visivi, uditivi), dell'alimentazione (masticazione, deglutizione), del sonno, del controllo sfinterico, della comunicazione (circa il 28% dei soggetti presenta disturbo o assenza del linguaggio) (Andersen G *et al*, 2007), del comportamento, di natura epilettica, percettivi (ad esempio delle funzioni prattognosiche, alterazione dello schema corporeo).

Ricerche sull'eziopatogenesi della PCI continuano a dare nuove informazioni circa i meccanismi attraverso cui numerosi fattori possono compromettere lo sviluppo del sistema nervoso centrale (SNC) (Johnston MV, Ferriero DM *et al*, 2005). La noxa patogena può intervenire in epoca prenatale (fattori ereditari, patologie materne come ad esempio malattie metaboliche, infettive, fattori tossici), perinatale (ipossia-ischemia, traumatismi connessi al parto) o postnatale (meningiti, arteriti trombosanti, stato di male convulsivo, disidratazione acuta grave, traumi cranio-cerebrali); l'encefalopatia ipossico-ischemica, in particolare, rappresenta una delle maggiori cause di morte neonatale (20-50%) e disabilità neurologica del bambino (25%) compresa la PCI (Krageloh-Mann I. *et al*, 1995).

La maggior parte degli studi condotti nei paesi occidentali mostra una prevalenza di PCI attorno al 2-2,5% ogni 1000 nati vivi (Hagberg *et al.* 1975, 1982, 1984, 1989a,b, 1993; Glenting 1976; Hagberg and Hagberg 1984, 1987, 1989; Dowding and Berry 1988; Finne *et al.* 1988; Meberg and Broch 1995; Stanley and Watson 1988; Riiikonen *et al.* 1989, Bottos M *et al.* 1999).

L'incidenza di PCI tra i nati a termine è di circa 1-2/1000; una considerevole percentuale (fino al 60%) è costituita dai neonati prematuri e di peso inferiore ai 1500 grammi (Ottaviano C *et al.*, 2001). E' noto, infatti, che al diminuire dell'età gestazionale e del peso alla nascita aumenta fortemente il rischio di compromissione neurologica influenzando, tali fattori, la vulnerabilità di differenti strutture del sistema nervoso centrale ed il grado di disabilità associata alla PCI (Johnston MV, Ferriero DM *et al.*, 2005).

Nel corso dell'ultimo ventennio i progressi sostenuti dalle tecniche di terapia intensiva neonatale e di assistenza perinatale hanno consentito la maggiore sopravvivenza dei neonati pretermine e di peso inferiore ai 2500 grammi, a rischio neurologico (Little WJ, 1862; Freud S, 1897; Stanley F *et al.*, 1984; Stanley FJ, 1987; Stanley FJ, 1992; Stanley FJ, 1994; Stanley FJ *et al.*, 1992).

Uno tra i più interessanti nuovi concetti emergenti, secondo le numerose osservazioni riportate in letteratura, pone, accanto alla prematurità ed al peso alla nascita estremamente basso, l'appartenenza al genere maschile come un fattore determinante che, verosimilmente, può influenzare la patogenesi e l'evoluzione di

un insulto precoce al SNC esponendo ad un alto rischio per danno cerebrale e compromissione del neurosviluppo (*Wolke D, 1998*). Forme cliniche severe di PCI, con un'incidenza del 30% maggiore nei maschi rispetto alle femmine, sono più frequenti tra i nati di brasso peso (inferiore a 2500 gr) e di peso estremamente basso (inferiore a 1000 gr) (*Jarvis S et al, 2005*); numerose analisi epidemiologiche confermano, inoltre, l'alta incidenza di disabilità neurologica tra i maschi, nati estremamente pretermine (età gestazionale inferiore a 28 settimane), rispetto alle femmine (*Johnston MV et al, 2007*); tra queste il ritardo mentale e le difficoltà di apprendimento, talora correlati ad anomalie del cromosoma X (*Ropers HH et al 2005*), l'autismo, il disturbo da deficit di attenzione con iperattività, la PCI (*Tioseco JA et al, 2006*); dalla letteratura emerge l'evidenza, tra i nati pretermine, di un punteggio più elevato ai tests di sviluppo tra le femmine e di una maggiore incidenza di ritardo mentale tra maschi (*Hintz S et al, 2006; Brothwood M et al, 1986; Hindmarsh GJ et al, 2000; Drews CD et al, 1995*).

Il genere maschile è, petrando, attualmente annoverato fra i principali fattori di rischio prenatali correlati alla PCI (*Blair E et al, 2002; Stanley F et al, 2000*).

Dalla revisione della letteratura sull'argomento emerge l'evidenza della maggiore "vulnerabilità biologica" del genere maschile all'insulto cerebrale di tipo ipossico-ischemico, ipotesi supportata dal rilievo di un minore recupero funzionale e di più bassi scores alle prove di valutazione del funzionamento cognitivo tra i maschi,

all'età di sei anni, rispetto alle femmine (*Lauterbach MD et al, 2001; Marlow N et al, 2005*). Differenze legate al genere dal punto di vista lesionale, motorio e cognitivo, osservate in bambini con PCI, potrebbero, con probabilità, dipendere, dunque, dall'influenza del sesso geneticamente determinato.

Tratti differenziali nel cervello immaturo, legati al dato biologico, sono ampiamente documentati; una rilevante differenza biologica attiene, in particolare, al diverso schema di secrezione degli ormoni sessuali in fase prenatale e nella prima fase di vita post-natale. E' ormai noto che le influenze ormonali intrauterine modificano l'organizzazione neurobiologica cerebrale, l'incidenza e la severità dell'insulto precoce al sistema nervoso centrale nonché la modalità di risposta, maschile e femminile, agli effetti avversi delle noxae patogene; l'esposizione precoce agli steroidi gonadici agirebbe, verosimilmente, influenzando la scelta dei pathways di morte cellulare, pur restando ancora da chiarire quanto effettivamente le differenze genere-specifiche nella risposta a noxae patogene dipendono da tali meccanismi (*Hintz S et al, 2006; Du L et al, 2004*). Studi condotti su modelli animali di ipossia-ischemia e di insulto traumatico cerebrale suggeriscono la minore suscettibilità delle femmine e l'effetto neuroprotettivo degli estrogeni e del progesterone (*Hoffman GE et al, 2006*); la maggiore neuroprotezione del genere femminile rispetto all'insulto cerebrale di tipo anossico-ischemico sarebbe legata, fin dall'epoca neonatale, all'azione multifattoriale di questi steroidi gonadici (*Colciago A et al, 2005*;

Amateau SK et al, 2004); tale neuroprotezione si manterrebbe successivamente, nel cervello adulto, in accordo con il rilievo di una più bassa incidenza complessiva dello stroke tra le donne rispetto agli uomini nel corso della vita e, in modelli sperimentali, di un significativo miglioramento dell'outcome dopo ischemia ed insulto traumatico cerebrale in soggetti di sesso maschile in seguito alla somministrazione esogena di estrogeni (*Gibson CL et al, 2006; Hurn PD et al, 2003*). La neuroprotezione conferita dagli estrogeni implica, in particolare, l'attivazione di vie proteinkinasi attivanti la mitosi, una potente azione antiossidante (donatore di elettroni) e l'espressione del fattore bcl-2 antiapoptosi (B-cell lymphoma protein 2). Il fattore bcl-2 antiapoptosi è una proteina la cui funzione è correlata all'aumento della sopravvivenza neuronale dopo esposizione a stimoli avversi, tra cui l'ischemia, promuovendo la neuroregenerazione; l'azione protettiva del progesterone si espleta, invece, prevalentemente con effetto stabilizzante la membrana, contrastante la perossidazione lipidica ed inibente l'iperexcitabilità neuronale (*Roof RL et al, 2000*). Altre osservazioni sperimentali suggeriscono che le differenze nella modalità di risposta maschile e femminile all'insulto cerebrale precoce inizia a delinearsi, verosimilmente, al mutare l'assetto ormonale dall'epoca precoce della vita intrauterina, in cui il livello di androgeni è simile nei due generi, ed all'incremento del livello di testosterone intorno alla 16a settimana di vita intrauterina nei maschi, nati a termine, fino al picco di testosterone alla nascita (*Forest MG et al, 1976*); è stato,

infatti, recentemente dimostrano il dimorfismo encefalico su base sessuale all'epoca di 10.5 giorni di gestazione, prima dell'influenza dominante di ogni ormone gonadico (*Dewing P et al, 2003*).

L'influenza esercitata dagli ormoni sessuali sulla risposta all'insulto cerebrale di tipo anossico-ischemico agirebbe, dunque, attraverso modalità sostanzialmente differenti nei feti e nei neonati rispetto ai soggetti in età adulta (*Colciago A et al, 2005; Amateau SK et al, 2004*).

Poiché i neuroni cerebrali possiedono recettori per gli androgeni, la differente esposizione ormonale in fase prenatale e, successivamente all'epoca della pubertà (*McEwan BS 1992*), sarebbe alla base della diversa specializzazione dei due emisferi cerebrali nei maschi e nelle femmine; dall'esposizione ormonale prenatale potrebbero dipendere, cioè, le differenze genere-correlate nella lateralizzazione e nella maturazione cerebrale dando origine alle peculiarità delle abilità cognitive maschili e femminili; il maschio presenterebbe, ad esempio, un ritmo di maturazione più lento, in particolare dell'emisfero sinistro, correlato alla funzione del linguaggio; nelle femmine, viceversa, fin dalle prime fasi dello sviluppo, le funzioni encefaliche sarebbero rappresentate in maniera più simmetrica (*Berk LE, 1997; Arnold AP, 1996*); l'esposizione sperimentale precoce al testosterone, inoltre, sarebbe responsabile di differenze genere-specifiche dei pattern di morte cellulare programmata; tuttavia, le informazioni sull'uomo a tale proposito restano, in atto, ancora poco chiare (*Kim J et al, 1998*).

L'esistenza di differenti *pathways di morte cellulare* è stata negli ultimi anni dimostrata in modelli sperimentali; secondo numerose osservazioni i neuroni dei soggetti di sesso maschile risponderebbero allo stress ossidativo con una cascata di eventi intracellulari che conduce all'apoptosi attraverso la produzione e gli effetti tossici dell'ossido nitrico (NO) ed i meccanismi di exocitosi e trasferimento di AIF (Fattore Inducente l'Apoptosi) dai mitocondri al nucleo, glutammato-mediati e guidati dall'attivazione del poly-(ADP-ribose)-polimerasi (PARP-1); nelle femmine, invece, la risposta allo stress ossidativo avverrebbe attraverso un pathway di morte cellulare alternativo che implica il rilascio di citocromo C dai mitocondri e la conseguente attivazione di caspase 3 per l'induzione dell'apoptosi (*Du L et, 2004*) (fig.1); i neuroni dei soggetti di sesso maschile, in modelli animali (roditori) di ipossia-ischemia, mostravano, a nove giorni di vita, una maggiore translocazione di AIF dai mitocondri al nucleo rispetto alle femmine, i cui neuroni mostravano, invece, la prevalente attivazione della caspase 3 (*Zhu C et al, 2006*).

La deprivazione di ossigeno e di glucosio secondaria all'insulto ipossico-ischemico induce, dunque, l'aumento dei livelli di neurotrasmettitori eccitatori come il glutammato nelle sinapsi e la produzione di ROS (Reactive Oxigene Species) all'interno dei mitocondri (*Johnston MV, 2005; Hagberg H, 2004*); all'attivazione dei recettori per il glutammato consegue l'ingresso di ioni calcio nei neuroni attraverso il canale N-methyl-D-aspartato (NMDA) con

conseguente attivazione dell'enzima neuronale ossido nitrico-sintetasi (nNOS) e produzione di ossido nitrico (NO), un radicale libero che, entrando nel nucleo, causa la rottura del DNA e l'attivazione dell'enzima riparatore del DNA, poly-(ADP-ribose)-polimerasi (PARP-1), un'importante tappa enzimatica implicata nella cascata di eventi indotti dall'insulto anossico-ischemico (*Mandir AS et al, 2000*); tale tappa enzimatica determina la deplezione del substrato ad alta energia nicotinammide-adenina-nucleotide (NAD⁺) prodotto nei mitocondri compromettendo lo stato energetico e la funzione di questi ultimi; effetto della attivazione dell'enzima PARP-1 è il rilascio di AIF dai mitocondri al nucleo con conseguente morte cellulare (*Dawson VL et al, 2004*); il livello di energia mediata dalla NAD⁺ ed utilizzata dall'attivazione di PARP-1, sembra essere minore nei maschi rispetto alle femmine suggerendo una possibile differenza tra i generi a livello mitocondriale nella risposta all'ipossia; l'eccitazione mediata dalle sinapsi glutammatergiche sarebbe, cioè, responsabile della maggiore vulnerabilità del genere maschile all'apoptosi indotta dall'ipossia-ischemia (*Hagberg H, Wilson MA et al, 2004*).

Tale ipotesi è fortemente supportata dai risultati di vari studi che mostrano come la deprivazione di ossigeno e glucosio e l'esposizione all'agonista del glutammato NMDA, causano morte cellulare maggiormente nelle colture neuronali maschili rispetto a quelle femminili; il 7-nitroindazole, un inibitore dell'enzima neuronale nNOS, invece, protegge le cellule maschili ma non quelle

femminili (Li H et al, 2005); allo stesso modo, il destrometorfano, antagonista del glutammato, protegge dagli effetti dell'ischemia i maschi ma non le femmine in modelli animali (Comi AM et al, 2006); l'inattivazione (knockout) sperimentale del gene codificante per l'enzima PARP-1 produce un effetto protettivo sui maschi e non sulle femmine dalle conseguenze di un insulto anossico-ischemico (Hagberg H et al, 2004; McCullough LD et al, 2005) e dalla mortalità correlata all'infiammazione sistemica indotta da endotossine, supportando l'ipotesi di una globale influenza del genere a livello somatico (Mabley JG et al, 2005).

L'attivazione delle sinapsi glutammaergiche, la conseguente riorganizzazione di circuiti neuronali attraverso modificazioni dell'attività sinaptica, di dimensione, forma e numero di dendriti e connessioni, l'attivazione di cascate di segnali biochimici intraneuronali che legano l'attività sinaptica alla trascrizione genica nel nucleo, guidano, con probabilità, la cosiddetta *plasticità attività-dipendente*, correlata all'apprendimento, alla memoria e alla pratica di attività motorie (Kandel ER, 2001).

Emerge così il quesito relativo all'influenza reciproca tra evoluzione delle funzioni cognitive ed evoluzione delle funzioni motorie; alla dettagliata analisi morfologica della lesione cerebrale è, dunque, indissolubilmente legata l'accurata valutazione delle capacità di compenso funzionale, cognitivo e motorio, al danno intervenuto; è necessario, cioè, accertare clinicamente la presenza e il grado della disfunzione neurologica, indipendentemente dal

riscontro di lesioni cerebrali macroscopicamente documentate, poiché le caratteristiche dei reperti neuroradiologici, talora, non appaiono compatibili con la gravità dell'outcome psicomotorio; infatti, sebbene in una piccola percentuale di casi, i reperti alla risonanza magnetica nucleare dell'encefalo (RMN) mostrano un quadro di normalità indipendentemente dall'espressione clinica della PCI; inoltre, il tentativo di affidarsi alle tecniche di neuroimaging per stabilire correlazioni tra la severità del deficit neurologico e tipo, estensione e sede del danno cerebrale non ha dato risultati pienamente soddisfacenti soprattutto per quanto concerne le lesioni cerebrali considerate minori (ipercogenicità transitorie, leucomalacia periventricolare microcistica, emorragie intraventricolari non estese) (*Inder TE et al, 2006; Rutherford M et al, 2006*). Le attuali metodiche di neuroimaging rappresentano, comunque, uno strumento importante per la comprensione del timing e dell'eziologia sottostante la PCI, in grado di fornire informazioni circa la severità e la topografia del danno cerebrale, di consentire ipotesi prognostiche per specifici pattern neuromotori e neuropsicologici, di definire un precoce programma d'intervento e di monitorare gli effetti di eventuali strategie di neuroprotezione.

Attraverso tali strumenti è stato possibile dimostrare la correlazione tra morfologia del danno cerebrale ed epoca dello sviluppo entro cui la noxa patogena agisce (ad esempio, malformazioni cerebrali, dovute ad un insulto al sistema nervoso centrale intorno alla 20a settimana di gestazione, danno della

sostanza bianca periventricolare, conseguente all'azione di eventi avversi tra la 24a e la 34a settimana, compromissione della sostanza grigia, derivante dall'intervento di fattori patogeni dopo la 34a settimana di gestazione) (Flodmark O et al, 2003); recenti studi di neuroimaging hanno mostrato una stretta correlazione tra caratteristiche del funzionamento cognitivo e substrato morfologico (Fedrizzi E et al, 1996); in particolare, mediante RMN su bambini con diplegia spastica nati pretermine, è stata analizzata la correlazione tra quoziente intellettivo, totale (QIT) e di performance (QIP), e caratteristiche delle lesioni cerebrali (severità della dilatazione ventricolare, grado ed estensione della riduzione della sostanza bianca cerebrale, compromissione delle radiazioni ottiche, assottigliamento della porzione posteriore del corpo calloso); all'età media di otto anni, le neuroimmagini di bambini appartenenti ad entrambi i generi, nati a termine e pretermine (età gestazionale media di 28 settimane), mettevano in evidenza il coinvolgimento di specifiche strutture cerebrali differente nei maschi rispetto alle femmine; in particolare, nel gruppo dei nati pretermine la sostanza bianca dei maschi prematuri era meno rappresentata a livello del lobo temporale e delle regioni cerebrali profonde rispetto ai nati a termine; non emergeva, invece, alcuna differenza significativa nel volume della sostanza bianca tra i due gruppi di femmine; tali osservazioni sottolineano la maggiore vulnerabilità del genere maschile agli effetti avversi della prematurità (Reiss AL et al, 2004).

Studi isto-morfometrici, supportati dalle neuroimmagini, hanno permesso di dimostrare, in condizioni di normalità, la maggiore dimensione ed il più alto peso cerebrale dei maschi mettendo in evidenza una maggiore rappresentazione sia della sostanza grigia che della sostanza bianca dalla nascita in poi (*Dekaban AS et al, 1978; Ankeney CD, 1992; Rushton JP, 1992; Gilmore JH et al, 2007*); altri aspetti isto-morfologici genere-correlati sono stati messi in evidenza; in particolare, è stato osservato che la corteccia cerebrale umana presenta una densità ed un numero di neuroni significativamente maggiore nei maschi ed un incremento dei processi neuronali (neuropilo) nelle femmine; tuttavia, nonostante la più alta densità neuronale media mostrata dal sesso maschile, le unità neuronali appaiono, invece, minori rispetto alle femmine (*Rabinowicz T et al, 1999; Rabinowicz T et al, 2002*).

La maggiore densità neuronale e la minore estensione del neuropilo sarebbero correlati alle migliori funzioni corticali (abilità visuo-spaziali e di calcolo matematico) nei maschi, mentre una maggiore estensione del neuropilo nelle femmine (maggiore numero di connessioni, maggiore estensione delle arborizzazioni dendritiche) sarebbe correlata ad una migliore integrazione delle informazioni da diverse fonti (linguaggio e memoria) (*Rabinowicz T et al, 2002; De Courten-Myers, 1999*); tuttavia, le differenze legate al genere nelle abilità intellettive generali sembrano essere modeste e virtualmente inesistenti, pur restando il genere maschile un fattore di rischio indipendente per uno sfavorevole outcome del

neurosviluppo, costituendo un fattore di rischio per PCI (*Brody N, 1972; Hintz S et al, 2006; Stanley F et al, 2000*).

Le caratteristiche strutturali potrebbero, pertanto, riflettere le differenze psicometriche esistenti tra i generi ed assumere un ruolo di rilievo per la definizione di futuri interventi riabilitativi mirati; le informazioni circa i processi neurobiologici e biochimici verosimilmente responsabili delle differenze nel neurosviluppo tra i generi offrono, inoltre, nuove prospettive per la comprensione della patogenesi e la riduzione dell'incidenza di varie patologie, tra cui la PCI, attraverso la definizione di futuri trials clinici fondati su potenziali strategie neuroprotettive e d'intervento in base al sesso.

Emerge, pertanto, l'esigenza di un nuovo approccio scientifico che si traduca in una ricerca bio-medica sempre più ampia, in grado di fornire informazioni circa la complessità biologica della differenza di genere; ciò consentirebbe un'impostazione genere-specifica nella costruzione di linee guida di ordine clinico, di supporto al percorso formativo dei professionisti, (*Debby G Kenken et al., 2007*), per il miglioramento dell'assistenza sanitaria (*Grol R et al., 2005*) e per la definizione di strategie ottimali di prevenzione, diagnosi e trattamento di specifiche condizioni cliniche (*Shekelle PG et al., 1999; Institute of Medicine. Committee on Clinical Practice Guidelines, 1992; Burgers JS et al., 2003; Collaboration AGREE, 2003*).

3. Obiettivo

Lo scopo di questa ricerca è mettere in evidenza il ruolo del genere nell'outcome cognitivo e motorio di soggetti in età evolutiva con forme spastiche di Paralisi Cerebrale Infantile per verificare se le differenze rilevate tra maschi e femmine prima dei 4 anni di vita si mantengono nel tempo (*Romeo DM, Cioni M, Battaglia LR, Palermo F, Mazzone D, 2011*).

Tenendo conto dell'esistenza, in condizioni di "normalità", di differenze sesso-specifiche del neurosviluppo, può il genere influenzare differentemente l'evoluzione motoria e cognitiva di bambini affetti da Paralisi Cerebrale Infantile?

4. Materiali e metodi

Per questo studio condotto, in un periodo di 2 anni (2010-2011), è stato preso in considerazione un campione costituito da n. 38 bambini, n. 17 femmine e n. 21 maschi, tutti seguiti periodicamente presso l'Ambulatorio di Paralisi Cerebrale Infantile della Struttura Complessa di Neuropsichiatria Infantile dell'Università di Catania.

Il criterio di inclusione era una diagnosi di PCI; i criteri di esclusione comprendevano la presenza di sindromi genetiche o di un'etiologia non definita.

La Paralisi Cerebrale è stata definita come un *“disturbo non progressivo del sistema nervoso centrale caratterizzato da un anormale tono muscolare in almeno una estremità e da un anormale controllo del movimento e della postura”* (Vobr BR et al, 2005) e classificata in accordo con i criteri di Hagberg et al. in emiplegia, diplegia e tetraplegia (Hagberg B, Hagberg G, et al 1975) (tab.1).

*Tab.1 - Classificazione delle Paralisi Cerebrali Infantili
secondo Hagberg (1975)*

ATASSICA	<i>Diplegia atassica</i>		<i>Atassia congenita</i>
SPASTICA	<i>Emiplegia</i>	<i>Diplegia</i>	<i>Tetraplegia</i>
DISCINETICA	<i>Coreoatetosica</i>		<i>Distonica</i>

La tabella 2 mostra le caratteristiche della popolazione totale.

L'età gestazionale era compresa tra la 25a e la 41a settimana, il peso alla nascita era compreso entro il range 900-3550 grammi.

Il protocollo standard prevedeva per tutti i soggetti una valutazione motoria funzionale ed una valutazione cognitiva effettuate a distanza di 2 anni l'una dall'altra (*Palisano R et al, 1997; Russell DJ et al, 1989; Wechsler D, 1967*); alla prima valutazione l'età cronologica era compresa tra 24 mesi e 8 anni, alla seconda valutazione tra 4 e 10 anni.

Al momento della valutazione neuroevolutiva tutti i bambini erano inseriti in un programma riabilitativo presso numerosi servizi.

L'indagine neuroradiologica mediante RMN, eseguita tra i 2 e i 6 anni di età, era parte della routine diagnostica e la diagnosi alla RMN era basata sul reperto dominante.

La valutazione delle funzioni grosso-motorie è stata effettuata secondo la Gross Motor Function Measure (GMFM-66) e classificate mediante il Gross Motor Function Classification System (GMFCS) in livelli di abilità da 0 a 5 attraverso l'osservazione diretta (tab. 3) (*Palisano R et al, 1997*).

La WPPSI (Wechsler Preschool Primary Scale of Intelligence) e la WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children Revised) sono

state utilizzate per la valutazione cognitiva in bambini a partire dall'età di 4 anni (*Wechsler D, 1967; Wechsler D, 1976*), mentre il CAT-CLAMS (Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale) è stato adottato per valutare lo sviluppo psicomotorio dei bambini al di sotto dei 4 anni (*Capute AJ et al, 1983; Capute AJ et al, 1991; Capute AJ, Accardo PJ, 1996; Capute AJ, 1996; Kube DA et al, 2000; Voigt RG et al, 2003*).

Tab. 2 - Caratteristiche antropometriche della popolazione

PCI	GENERE		ETA' GESTAZIONALE		PESO ALLA NASCITA		
	Maschi	Femmine	Media±DS	Range	Media±DS	Range	
	N°	N°	Settimane	Settimane	Grammi	Grammi	
Diplegia	18	10	8	33±5	25-41	1939±784	900-3350
Emiplegia	16	8	8	36±4	30-40	2253±746	1000-3350
Tetraplegia	4	3	1	32±3	28-40	1688±441	1180-2190
Totale	38	21	17	34±4	25-41	2061±751	900-3550

4.1 GMFM (Gross Motor Function Measure) e GMFCS (Gross Motor Function Classification System)

E' stata utilizzata la scala di valutazione delle competenze motorie globali GMFM nella versione breve costituita da 66

subitems (GMFM-66) suddivisi in cinque dimensioni (tab.4). Ad ognuno dei subitems costituenti ciascuna delle cinque dimensioni, viene attribuito un punteggio secondo una scala ordinale di 3 punti attraverso l'osservazione diretta delle performances dei bambini alle prove motorie proposte; il punteggio finale per ogni dimensione viene espresso come percentuale della somma dei punteggi attribuiti ai subitems che la compongono; un GMFM total score, compreso entro il range percentuale 0-100, viene, infine, ottenuto sommando i punteggi relativi alle cinque dimensioni e dividendo il risultato per il numero totale delle dimensioni $(A+B+C+D+E/5 \times 100)$; ogni dimensione contribuisce a costituire un GMFM total score, valore che, riportato sull'apposito grafico per il confronto con l'età cronologica del bambino, ne consente la classificazione secondo i livelli del GMFCS (fig.2), tenendo presente che tutti gli items generalmente possono essere completati all'età di cinque anni da bambini senza disturbi motori (Russell DJ et al, 1993). Il tempo necessario per eseguire la scala di valutazione è approssimativamente di 45-60 minuti.

L'affidabilità e la validità della GMFM sono state ampiamente documentate per bambini affetti da disabilità motoria legata alla PCI (Russell DJ et al, 1989; Bjornson KF, Graubert CS et al, 1998; Bjornson KF et al, 1998).

*Tab. 3 - Classificazione delle funzioni motorie globali nel
bambino con Paralisi Cerebrale Infantile secondo Palisano
(1997)*

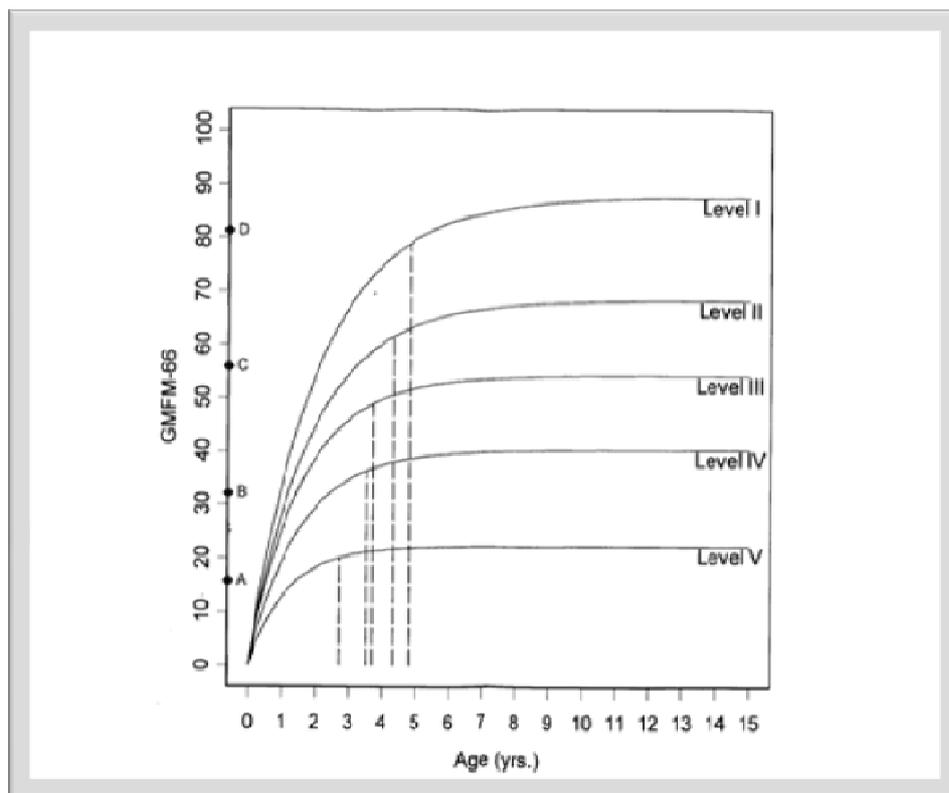
GROSS MOTOR FUNCTION CLASSIFICATION SYSTEM (GMFCS)	
LIVELLO 1	Cammina <i>senza restrizioni</i> sia in ambito familiare che all'esterno. Limitazioni in abilità motorie più complesse (corsa, salto, ecc).
LIVELLO 2	Cammina <i>senza ausili</i> in ambiente familiare ma presenta limitazioni e necessita di <i>assistenza in ambienti esterni</i> . Sale le scale con appoggio e non è in grado di correre o saltare.
LIVELLO 3	Cammina <i>con ausili</i> sia in ambiente familiare che all'esterno; in ambienti estranei o per lunghi percorsi deve essere trasportato. Mantiene la <i>stazione seduta autonoma</i> .
LIVELLO 4	<i>Non è in grado di camminare</i> anche con ausili, può spostarsi con la carrozzina. Deve essere assistito anche nei passaggi posturali da seduto ad eretto. Mantiene la <i>stazione seduta con sostegno</i> .
	<i>Presenta gravi limitazioni dell'autonomia motoria</i> anche con

LIVELLO 5	l'uso di ausilii, <i>non</i> è in grado di mantenere la stazione seduta autonoma né di mantenere stabilmente il capo . Deve essere trasportato e assistito in tutte le posture.
---------------------	--

Tab. 4 –Gross Motor Function Measure

DIMENSIONI GMFM	SCORE
A Posizione supina, prona, rotolamento	0- il bambino non è in grado di iniziare il compito
B Postura seduta	1- il bambino inizia il compito ma meno del 10% viene attuato
C Striscio e cammino a carponi	2- il bambino compie parzialmente il compito (superiore al 10% ma inferiore al 100%)
D Stazione eretta	
E Cammino, corsa, salto	3- il bambino svolge il compito in modo completo

Fig. 2 - Correlazione tra punteggi alla GMFM-66 e livelli GMFCS in relazione all'età cronologica del bambino con Paralisi Cerebrale Infantile



4.2 CAT-CLAMS (Cognitive Adaptive Test-Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale)

Rappresenta un valido strumento standardizzato per una rapida valutazione (in media 10-15 minuti) dello sviluppo neurologico e del grado di ritardo psicomotorio in bambini di età compresa fra 1 e 36 mesi (Capute AJ et al, 1983; Capute AJ et al, 1991; Capute AJ, Accardo PJ, 1996; Capute AJ, 1996; Kube DA et al, 2000; Voigt RG et al, 2003; Pittock ST et al, 2002). Lo strumento, è costituito da 100 items suddivisi in due sub-scale da cui deriva un quoziente di sviluppo psicomotorio (QS) (Sheridan MD, 1968; Capute AJ et al, 1983); l'osservazione diretta delle performances del bambino viene supportata da quanto riferito dai genitori (Gesell A et al, 1941; Cattell P, 1940).

⇒ CAT (*Cognitive Adaptive Test*): linguaggio recettivo, linguaggio espressivo.

⇒ CLAMS (*Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale*): abilità visuo-motorie e di problem-solving.

Il QS CAT ed il QS CLAMS, espressi in percentuale, si ottengono dividendo il totale relativo al CAT o al CLAMS (età di sviluppo) per l'età cronologica, espressa in mesi, e moltiplicando il risultato per 100 (QS: ES/EC x 100) (Wachtel RC et al, 1994; Kube DA et al, 2000). Il quoziente di sviluppo totale (QS) corrisponde alla media tra QS CAT e QS CLAMS. Un QS compreso tra 85 e 100 rappresenta una condizione di *normale* sviluppo psicomotorio, un

QS compreso tra 70 e 85 è indicativo di una situazione ai *limiti inferiori della normalità*, un QS inferiore a 70 rappresenta una condizione di *ritardo psicomotorio* di grado lieve, moderato o grave, rispetto alle acquisizioni attese per l'età cronologica.

4.3 Scale d'Intelligenza Wechsler (WPPSI, WISC-R)

Costituiscono uno dei più diffusi strumenti di valutazione standardizzati per la definizione del profilo di funzionamento intellettuale generale. Sono costituite da dodici items suddivisi a loro volta in prove verbali e prove di performance; il tempo necessario per la somministrazione dell'intera batteria è compreso, in media, fra i 50 e i 70 minuti.

⇒ *WPPSI (Wechsler Preschool Primary Scale of Intelligence*, per età cronologica compresa tra 4 e 6 anni)

- Scala Verbale: cultura generale, vocabolario, ragionamento aritmetico, somiglianze, comprensione generale, frasi (facoltativo).
- Scala di Performance: casa degli animali, completamento di figure, labirinti, disegno geometrico, disegno con cubi, retest casa degli animali (facoltativo).

⇒ *WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children Revised*, per età cronologica 6 e 16 anni)

- Scala Verbale: informazioni, vocabolario, aritmetica, somiglianze, comprensione, memoria di cifre (facoltativo).

- Scala di Performance: completamento di figure, storie figurate, disegno con cubi, ricostruzione di oggetti, cifrario, labirinti (facoltativo).

Dal quoziente intellettivo verbale (QIV) e di performance (QIP) deriva il quoziente intellettivo totale (QIT); si tratta di un QI “*di deviazione*” che indica di quanto la prestazione effettuata devia al di sopra o al di sotto della media attesa per la popolazione di individui della stessa età cronologica (100 ± 15), inquadrando il funzionamento intellettivo generale nell’ambito della *normalità* (QIT 100 ± 15) o definendo il grado di *ritardo mentale* in termini di crescente gravità: *lieve* (da 50-55 a 70), *moderato* (da 35-40 a 50-55), *grave* (da 20-25 a 35-40), *gravissimo o profondo* (inferiore a 20-25). L’analisi dettagliata del “*profilo cognitivo*” consente, inoltre, di individuare una discrepanza clinicamente significativa tra prove verbali e prove di performance e i deficit in specifiche aree di funzionamento, contribuendo ad orientare l’intervento riabilitativo.

4.4 Indagine statistica

Le variabili antropometriche (peso alla nascita, età gestazionale) così come i punteggi ottenuti alla GMFM/GMFCS e alle valutazioni cognitive sono state riportate come media \pm deviazione standard (SD).

La comparazione inter-gruppo e fra i generi (tetraplegia, diplegia, emiplegia) per peso alla nascita, età gestazionale, punteggi

alla GMFM e alle valutazioni cognitive è stata eseguita utilizzando un test non parametrico (t-test).

Una differenza statisticamente significativa veniva considerata per $p < 0.05$.

5. Risultati

All'anamnesi ostetrica il 100% della popolazione totale aveva presentato asfissia alla nascita. Nel nostro campione il 55% era rappresentato da maschi mentre il 45% da femmine. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due generi per l'età gestazionale e per il peso alla nascita tra i gruppi di bambini con emiplegia, diplegia e tetraplegia (tab.2). Dei 38 bambini 16 (42%) erano emiplegici (8 maschi e 8 femmine), 18 (48%) diplegici (10 maschi e 8 femmine), 4 (10%) tetraplegici (3 maschi e 1 femmine) (fig.3, fig.4). I bambini tetraplegici, a causa dell'insufficiente numero di casi reclutati sono stati considerati separatamente dai gruppi degli emiplegici e dei diplegici; inoltre, in alcuni casi di tetraplegia, la compromissione motoria ed espressiva era tale da non consentire, con gli strumenti utilizzati, un'adeguata definizione del funzionamento cognitivo generale; inoltre, alla prima valutazione n.4 maschi non erano valutabili con gli strumenti utilizzati (n.3 diplegici, n.1 tetraplegico); n.2 di questi (n.1 tetraplegico, n.1 diplegico) sono rimasti non valutabili anche alla seconda valutazione mentre n.2 diplegici hanno mostrato un QIT di

81±18 (QIV 69±29 vs QIP 61±13), inquadrabile nell'ambito di un funzionamento intellettuale generale ai limiti inferiori della norma.

5.1 Caratteristiche delle funzioni grosso-motorie

La relazione tra diagnosi neurologica, punteggi alla GMFM e livelli GMFCS è riportata nelle tabelle 5, 6, 7.

I bambini con emiplegia appartenevano più frequentemente al I livello GMFCS sia alla prima valutazione (94%) che alla seconda valutazione (100%) indipendentemente dal genere.

Dal confronto dei GMFM total score delle femmine emiplegiche e diplegiche emerge una differenza statisticamente significativa tra prima e seconda valutazione ($p < 0,03 < 0,05$); una differenza statisticamente significativa è stata rilevata, in particolare, per la dimensione D (stazione eretta; $p < 0,04 < 0,05$) in relazione al più elevato punteggio riportato dalle femmine diplegiche alla seconda valutazione (punteggio area D alla prima valutazione 11% vs punteggio area D alla seconda valutazione 43%) (tab.5); all'interno della suddetta dimensione GMFM una differenza statisticamente significativa è stata rilevata per i subitem: *“a terra, si alza in piedi appoggiandosi”* ($p < 0,02 < 0,05$), *“in piedi, tenendosi ad una sedia con una mano, alza il piede sinistro”* per 3 secondi ($p < 0,04 < 0,05$), *“seduto su una piccola sedia si alza in piedi senza appoggio”* ($p < 0,03 < 0,05$), *“in piedi, si siede a terra senza appoggiare le mani con aiuto”* ($p < 0,01 < 0,05$).

Alla prima valutazione le femmine diplegiche (n.8) appartenevano prevalentemente al II livello GMFCS (n. 4) ed in minore percentuale al III livello (n. 2) e al I livello GMFCS (n. 2); alla seconda valutazione un significativo miglioramento è stato osservato in relazione al passaggio al II livello GMFCS delle due bambine classificate precedentemente come III livello.

I bambini con tetraplegia appartenevano più frequentemente al IV e al V livello, similmente distribuiti tra i due generi ad entrambe le valutazioni (tab.6, tab.7).

Nessuna differenza statisticamente significativa per la GMFM e per la classificazione GMFCS è emersa dal confronto tra prima e seconda valutazione dei maschi in tutti i gruppi considerati.

Fig. 3 - Forme cliniche di Paralisi Cerebrale Infantile

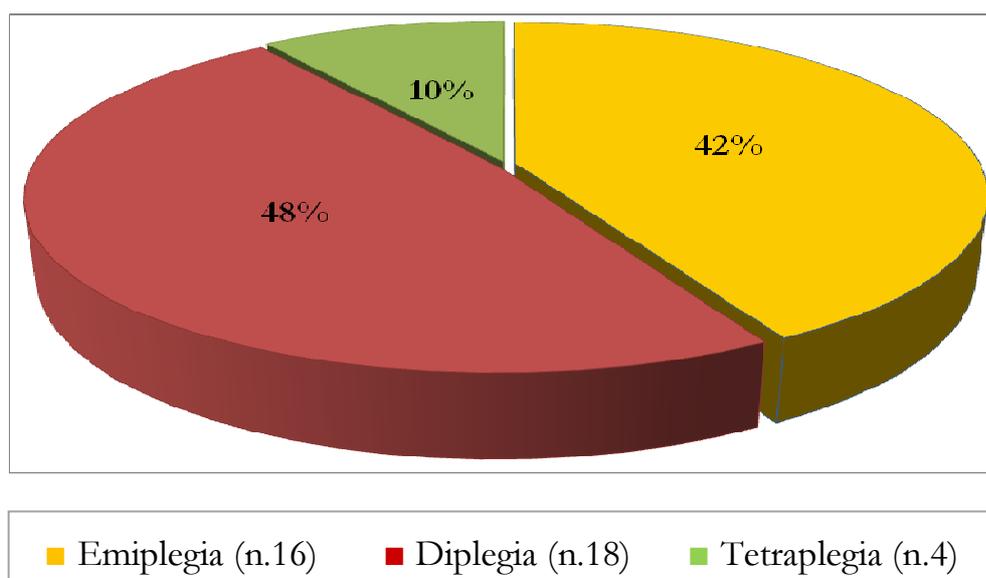
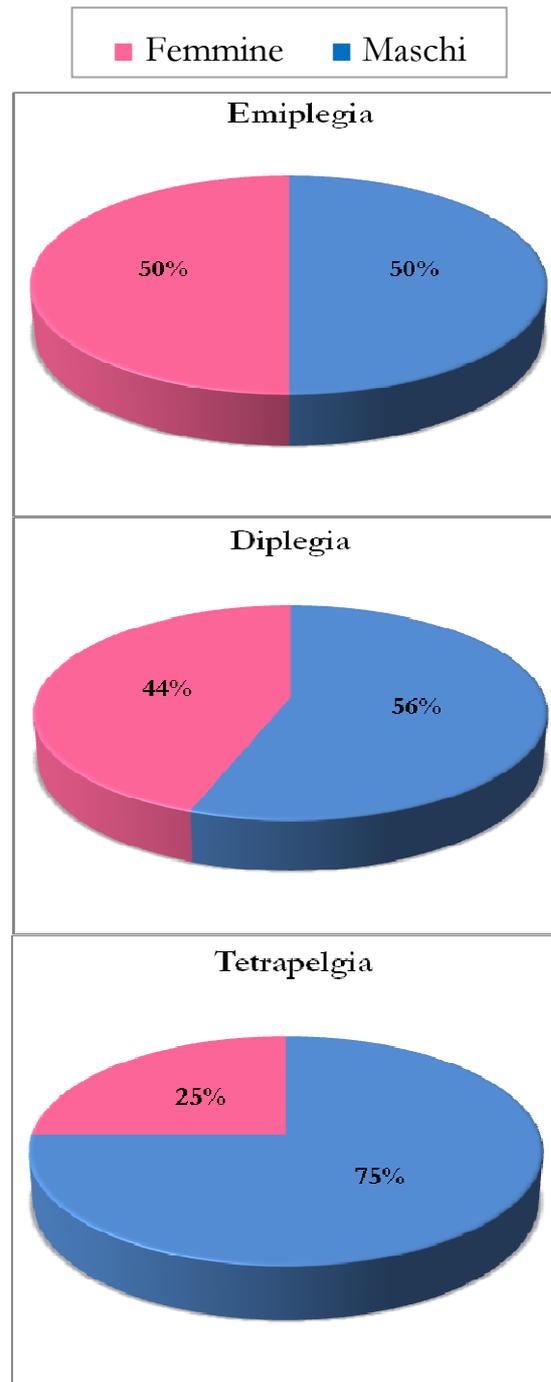


Fig. 4 - *Forme cliniche di PCI nei due generi*



*Tab. 5- Dimensione D (stazione eretta) della GMFM delle
femmine diplegiche.*

<i>DIMENSIONI GMFM</i>	<i>1° valutazione (media)</i>	<i>2a valutazione (media)</i>
<i>A - Posizione supina, prona, rotolamento</i>	100%	100%
<i>B - Postura seduta</i>	75%	91%
<i>C - Striscio e cammino a carponi</i>	65%	77%
<i>D - Stazione eretta</i>	11%	43%
<i>E - Cammino, corsa, salto</i>	8%	19%
<i>GMFM TOTAL SCORE</i>	52%	63%

*Tab. 6 - Paralisi Cerebrale e livelli GMFCS prima valutazione
(età media 24 mesi)*

GMFCS	EMIPLEGIA		DIPLEGIA		TETRAPLEGIA	
	<i>Maschi</i>	<i>Femmine</i>	<i>Maschi</i>	<i>Femmine</i>	<i>Maschi</i>	<i>Femmine</i>
<i>Livello 1</i>	7	8	2	3	0	0
<i>Livello 2</i>	1	0	3	4	0	0
<i>Livello 3</i>	0	0	5	2	0	0
<i>Livello 4</i>	0	0	0	0	2	1
<i>Livello 5</i>	0	0	0	0	1	0
Media±DS	1.0±0.0	1.0±0.0	2.0±1.0	2.0±1.0	3.0±2.0	//

*Tab. 7 - Paralisi Cerebrale e livelli GMFCS seconda valutazione
(età media 4.5 anni)*

GMFCS	EMIPLEGIA		DIPLEGIA		TETRAPLEGIA	
	<i>Maschi</i>	<i>Femmine</i>	<i>Maschi</i>	<i>Femmine</i>	<i>Maschi</i>	<i>Femmine</i>
<i>Livello 1</i>	7	8	2	2	0	0
<i>Livello 2</i>	0	8	4	6	0	0
<i>Livello 3</i>	0	0	4	0	0	0
<i>Livello 4</i>	0	0	0	0	1	4
<i>Livello 5</i>	0	0	0	0	2	0
Media±DS	1.1±0.0	1.0±0.0	2.0±1.0	2.0±0.0	3.0±2	//

5.2 Valutazione cognitiva

Alla prima valutazione n.28 bambini sono stati sottoposti a CAT-CLAMS e n.6 bambini alle Scale Wechsler; alla seconda valutazione n. 34 bambini sono stati sottoposti a valutazione psicometrica mediante Scale Wechsler.

Confrontando i punteggi ottenuti alla prima e alla seconda valutazione dai bambini valutati con Scale Wechsler, (n.2 femmine emiplegiche, n.2 maschi emiplegici, n.2 maschi diplegici), nessuna differenza statisticamente significativa è emersa per QIT, QIV e QIP per entrambi i generi.

Per quanto riguarda il confronto tra QS, ottenuto alla prima valutazione, e QIT, alla seconda valutazione, nel gruppo dei tetraplegici meno gravi sottoposti ai test (n.1 femmina e n.1 maschio), la femmina ha mostrato un significativo miglioramento passando da un QS 75 ad un QIT 91 (QIV 114 vs QIP 53); il maschio tetraplegico non ha mostrato, invece, variazioni degne di nota, mantenendosi pressochè costante nel tempo il funzionamento cognitivo generale (QS 78 vs QIT 80; QIV 94>QIP 69); nessuna differenza statisticamente significativa tra prima e seconda valutazione è stata trovata per le femmine emiplegiche ($p > 0,05$; QS 95 ± 6 vs QIT 103 ± 14 ; QIV 110 ± 20 vs QIP 94 ± 11) e per le femmine diplegiche ($p > 0,05$; QS 77 ± 12 vs QIT 82 ± 7 ; QIV 91 ± 10 vs QIP 74 ± 15).

Nessuna differenza statisticamente significativa tra QS e QIT è emersa per i maschi emiplegici ($p > 0,05$; QS di 73 ± 14 vs QIT

di 86 ± 10 (QIV 96 ± 10 vs QIP 77 ± 13) e per i maschi diplegici (p $0,7 > 0,05$; QS di 83 ± 16 vs QIT di 88 ± 20 ; QIV 96 ± 28 vs QIP 79 ± 15).

Dal confronto tra i due generi è emersa una differenza statisticamente significativa (p $0,005 < 0,05$) per il QS, alla prima valutazione, tra maschi e femmine con emiplegia con un migliore punteggio riportato dalle femmine (QS femmine 95 ± 6 vs QS maschi 70 ± 14) (fig. 5); tra i diplegici, invece, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa (p $0,5 > 0,05$) tra i generi relativamente al QS (QS femmine 77 ± 12 vs QS maschi 83 ± 16); alla seconda valutazione tra gli emiplegici una differenza statisticamente significativa (p $0,03 < 0,05$) è emersa per il QIT tra femmine (QIT 103 ± 14) e maschi (QIT 86 ± 10) (fig.6); nessuna differenza statisticamente significativa tra i due generi per QIT è stata trovata nel gruppo dei diplegici (p $0,5 > 0,05$); una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) è stata osservata tra QIV e QIP nei maschi (QIV 96 ± 28 ; QIP 79 ± 15) e nelle femmine (QIV 91 ± 10 ; QIP 74 ± 15) con diplegia e nei maschi (QIV 96 ± 10 ; QIP 77 ± 13) e nelle femmine (QIV 110 ± 20 ; QIP 94 ± 11) con emiplegia (tab.8,fig.7, fig.8).

Alla prima valutazione 4 maschi non erano valutabili con gli strumenti utilizzati (n.3 diplegici, n.1 tetraplegico); due di questi (n.1 tetraplegico, n.1 diplegico) non erano valutabili anche alla seconda valutazione; due diplegici sono stati sottoposti alla seconda valutazione riportando un QIT di 81 ± 18 (QIV 69 ± 29 vs QIP

61±13); un maschio diplegico valutato la prima volta con CAT-CLAMS (QS 46) non era valutabile la seconda volta con gli strumenti utilizzati.

Tab.8- Quoziente Intellettivo Verbale e Quoziente Intellettivo di Performance in emiplegici e diplegici

	<i>EMIPLEGIA</i>		<i>DIPLEGIA</i>	
	<i>Maschi</i>	<i>Femmine</i>	<i>Maschi</i>	<i>Femmine</i>
	Media±DS	Media±DS	Media±DS	Media±DS
QIT	86±10 a	103±14 a	88±20	82±7
QIV	96±10 b	110±20 c	96±28 d	91±10 e
QIP	77±13 b	94±11 c	79±15 d	74±15 e

a QIT maschi vs QIT femmine (p<0,05)
b QIV vs QIP maschi con emiplegia (p<0,05)
c QIV vs QIP femmine con emiplegia (p<0,05)
d QIV vs QIP maschi con diplegia (p<0,05)
e QIV vs QIP femmine con diplegia (p<0,05)

Fig.5 - Quoziente di Sviluppo in bambini con emiplegia

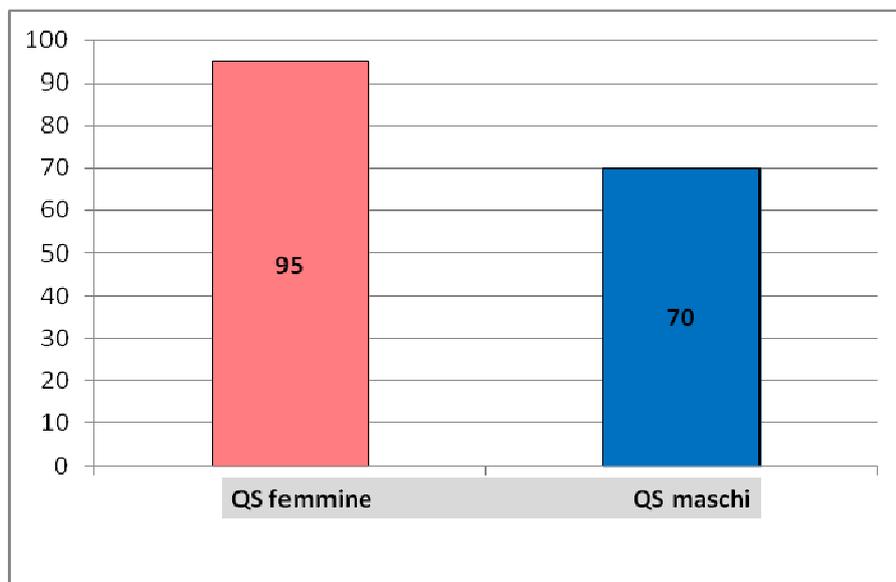


Fig.6 - Quoziente Intellettivo Totale in bambini con emiplegia

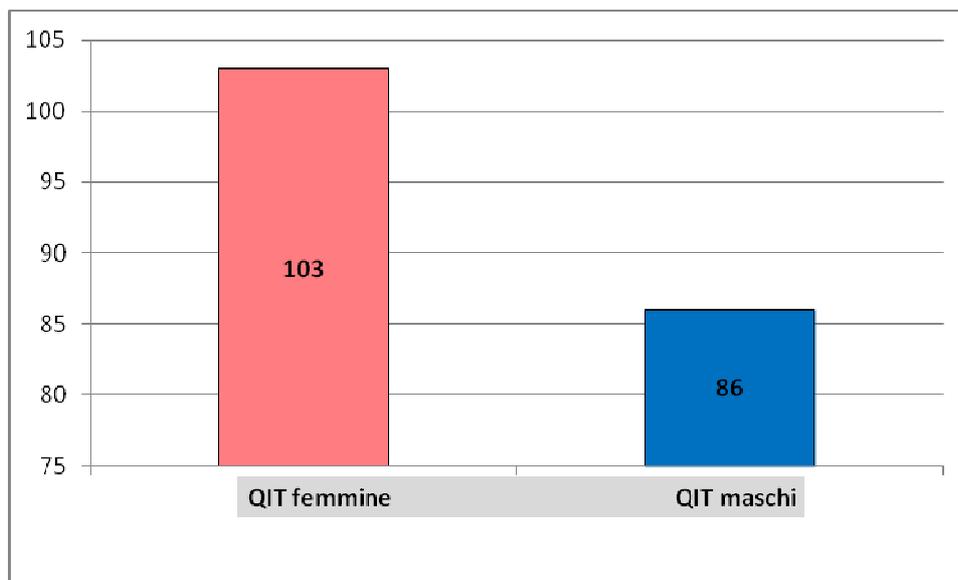


Fig.7 – Quoziente intellettivo verbale e quoziente intellettivo di performance in bambini con emiplegia

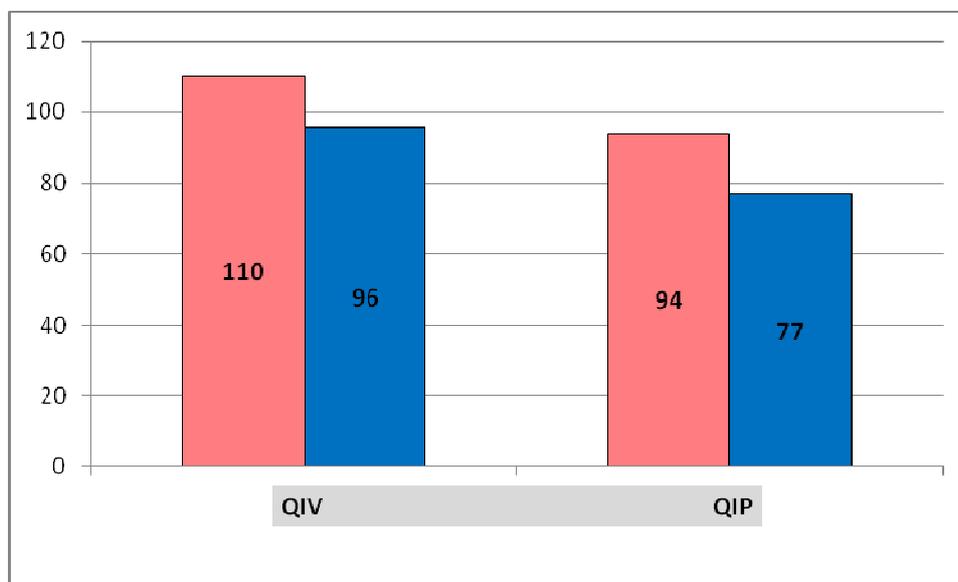
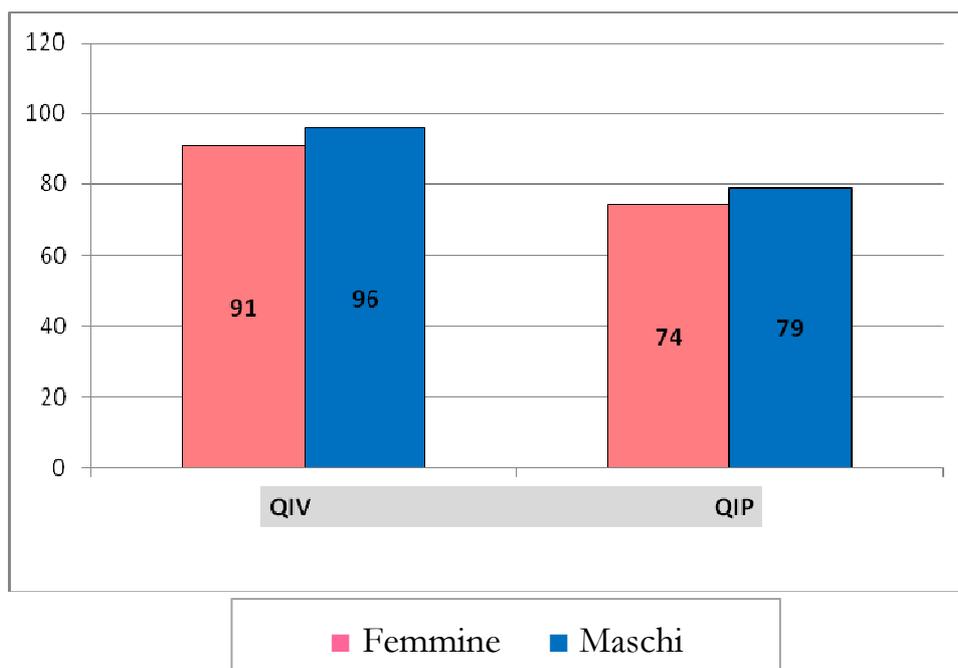


Fig.8 - Quoziente intellettivo verbale e quoziente intellettivo di performance in bambini con diplegia



6. Discussione

I risultati di questo lavoro sono in accordo con un gran numero di ricerche che hanno mostrato, negli ultimi anni, differenze genere-correlate in condizioni di normalità e in presenza di varie condizioni cliniche tra cui la *Paralisi Cerebrale Infantile* (PCI).

Il ruolo del genere nello sviluppo psicomotorio di bambini con PCI è stato oggetto di un modesto numero di studi (*Jarvis S et al, 2005*) che, in particolare, hanno focalizzato l'attenzione, sull'emiplegia (*Carlsson G et al, 1994; Muter V et al, 1997; Romeo DM, Cioni M, Battaglia LR, Palermo F, Mazzone D, 2011*).

L'encefalopatia ipossico-ischemica rappresenta una delle maggiori cause di morte neonatale (20-50%) e disabilità neurologica del bambino (25%) compresa la PCI (*Institute of Medicine Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences, 2001*).

Recentemente alcuni studi hanno sottolineato l'incidenza significativamente più alta di nascita pretermine e di PCI nei maschi, correlata, con probabilità, ad una minore resistenza all'ipossia rispetto alle femmine (*Jarvis S et al, 2005; Carlsson G et al, 1994; Marlow N et al, 2005*).

Il genere maschile è, pertanto, attualmente annoverato fra i principali fattori di rischio prenatali correlati alla PCI, insieme alla prematurità e al basso peso alla nascita (*Blair E et al, 2002; Stanley F et al, 2000*) (*Ottaviano C et al., 2001; Johnston MV, 2005*).

Questi dati sono stati confermati dal nostro campione nel quale il 55% dei bambini appartiene al genere maschile.

L'evidenza della maggiore "vulnerabilità biologica" del genere maschile e della minore suscettibilità del genere femminile all'insulto cerebrale di tipo ipossico-ischemico deriva da numerose osservazioni cliniche e sperimentali che hanno sottolineato come le influenze ormonali intrauterine modificano l'organizzazione neurobiologica cerebrale, l'incidenza e la severità dell'insulto precoce al sistema nervoso centrale nonché la modalità di risposta, maschile e femminile, agli effetti avversi delle noxae patogene; la maggiore neuroprotezione delle femmine sarebbe legata agli effetti degli estrogeni e del progesterone (*Hoffman GE et al, 2006; Colciago A et al, 2005; Amateau SK et al, 2004*).

Attraverso un'azione multifattoriale gli steroidi gonadici influenzano, verosimilmente, la scelta dei pathways di morte cellulare (apoptosi) attivati in seguito all'esposizione ad ipossia-ischemia (*Hintz S et al, 2006; Du L et al, 2004*); è stato osservato che l'esposizione sperimentale precoce al testosterone è responsabile di differenze genere-correlate dei pattern di morte cellulare programmata (*Kim J et al, 1998*).

Poiché i neuroni cerebrali possiedono recettori per gli androgeni, dall'esposizione prenatale agli steroidi gonadici potrebbero dipendere le differenze nella lateralizzazione e nella maturazione cerebrale che danno origine alle diverse caratteristiche delle abilità cognitive maschili e femminili (*McEwan BS 1992*).

Per effetto delle influenze ormonali intrauterine, infatti, il maschio presenterebbe un ritmo di maturazione più lento, in particolare a carico dell'emisfero sinistro correlato alla funzione del linguaggio; nelle femmine, viceversa, fin dalle prime fasi dello sviluppo, le funzioni encefaliche sarebbero rappresentate in maniera più simmetrica (*Berk LE, 1997; Arnold AP, 1996*); nei maschi, inoltre, una maggiore densità neuronale ed un minore neuropilo favorirebbero migliori funzioni corticali (abilità visuo-spaziali e di calcolo matematico), mentre una più ampia estensione del neuropilo nelle femmine favorirebbe, attraverso un maggiore numero di connessioni ed una maggiore estensione delle arborizzazioni dendritiche, la migliore integrazione delle informazioni da diverse fonti (linguaggio e memoria) (*Rabinowicz T et al, 2002; De Courten-Myers, 1999*); tali caratteristiche strutturali rifletterebbero, pertanto, le differenze psicometriche esistenti tra i generi.

In questo lavoro è stato messo in evidenza l'outcome psicomotorio, entro un periodo di 2 anni, di funzioni cognitive e motorie in bambini con forme cliniche spastiche da lievi a severe di PCI, dal punto di vista del genere.

Lo studio, in accordo con precedenti lavori (*Romeo DM, Cioni M, Battaglia LR, Palermo F, Mazzone D, 2011*), ha confermato la presenza di differenze correlate al genere nell'ambito dello sviluppo psicomotorio di bambini con PCI durante i primi 4 anni di vita; infatti, anche nel nostro campione, le femmine emiplegiche hanno mostrato, rispetto ai maschi, un maggiore quoziente di sviluppo

misurato mediante scala CAT-CLAMS e, successivamente, un maggiore quoziente intellettivo generale ai test psicometrici (QIT femmine 103 ± 14 vs QIT maschi 86 ± 10 ; $p 0,03 < 0,05$) riflettendo, tale risultato, la stabilità nel tempo di un favorevole sviluppo cognitivo nel genere femminile, dopo i 4 anni di età; inoltre, indipendentemente dal genere, i bambini con emiplegia, hanno mantenuto nel tempo le loro abilità grosso-motorie entro il I livello GMFCS, in assenza di significative modificazioni nei punteggi riportati alle dimensioni GMFM.

Lo studio ha messo in rilievo anche il migliore sviluppo grosso-motorio delle femmine diplegiche attribuibile, in particolare, alle migliori performances mostrate alla dimensione D (stazione eretta) della GMFM ed alla riclassificazione delle performances grosso-motorie di due femmine diplegiche dal III livello al II livello GMFCS.

I bambini con tetraplegia appartenevano più frequentemente al IV e al V livello, similmente distribuiti tra i due generi ad entrambe le valutazioni.

I maschi, in tutti i gruppi considerati, hanno mostrato stabilità nel tempo delle funzioni grosso-motorie relativamente alla GMFM ed alla classificazione GMFCS.

I nostri risultati in riferimento ai livelli del GMFCS, in accordo con altri studi, hanno mostrato che i bambini emiplegici appartengono solitamente al I e al II livello, i diplegici al I, al II e al

III livello e i tetraplegici al IV e al V livello (*Vobr BR et al, 2005*; *Howard J et al, 2005*).

Il GMFCS è relativamente stabile nel tempo (*Wood E et al, 2000*), anche se recentemente Palisano et al. (*Palisano RJ et al, 2006*) hanno dimostrato che il 27% dei bambini cambia livello durante i differenti periodi di valutazione; in genere sono i bambini inizialmente appartenenti al II e al IV livello ad essere riclassificati.

Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa tra QS e QIT per le femmine emiplegiche ($p\ 0,2 > 0,05$) e per le diplegiche ($p\ 0,4 > 0,05$) tra le due valutazioni; analogamente nessuna differenza statisticamente significativa tra QS e QIT è stata osservata per i maschi diplegici ($p\ 0,7 > 0,05$) ed emiplegici ($p\ 0,1 > 0,05$).

Nel gruppo dei tetraplegici meno gravi sottoposti ai test (n.1 femmina e n.1 maschio), la femmina tetraplegica ha mostrato un significativo miglioramento passando da un QS 75, alla prima valutazione, ad un QIT 91 (QIV 114 > QIP 53), alla seconda valutazione, rispetto al maschio con la stessa diagnosi (QS 78 vs QIT 80; QIV 85 > QIP 69).

Una discrepanza clinicamente significativa tra QIV e QIP (QIV > QIP) è stata osservata negli emiplegici e nei diplegici, indipendentemente dal genere (fig. 7, fig. 8); i nostri dati sono in accordo con precedenti studi che hanno messo in evidenza in bambini con PCI un pattern neuropsicologico disarmonico caratterizzato da una discrepanza clinicamente significativa tra QIV

(nella norma o vicino alla norma) e QIP (al di sotto della norma) sia nelle forme spastiche bilaterali che in quelle unilaterali (*Carlsson G et al, 1994; Muter V et al, 1997; Cioni G et al, 1997; Fedrizzi E et 1996*).

Per quanto riguarda la valutazione cognitiva dei bambini con PCI a partire dai 4 anni di età, essa è generalmente limitata alle forme più lievi mentre, spesso, le forme severe non sono adeguatamente valutabili con gli usuali test psicometrici (*Cioni G et al, 1997*); alla prima valutazione, infatti, quattro maschi non erano valutabili con gli strumenti utilizzati (n.3 diplegici, n.1 tetraplegico); due di questi (n.1 tetraplegico, n.1 diplegico) sono rimasti non valutabili anche alla seconda valutazione, n.2 diplegici, invece, hanno mostrato un QIT di 81 ± 18 (QIV 69 ± 29 vs QIP 61 ± 13), inquadabile nell'ambito di un funzionamento intellettivo generale ai limiti inferiori della norma.

Nel nostro campione, dunque, sono state osservate differenze tra i due generi nei casi con compromissione unilaterale (emiplegia) e bilaterale (diplegia e tetraplegia) sottolineando il ruolo del genere nello sviluppo psicomotorio.

Tale risultato può essere interpretato secondo un duplice aspetto, ovvero le femmine raggiungono la stazione eretta prima dei maschi probabilmente in virtù del loro più precoce sviluppo cognitivo e della loro spinta ad esplorare, d'altro canto, il raggiungimento precoce della stazione eretta consente alle bambine di acquisire un migliore sviluppo cognitivo attraverso il potenziamento delle proprie abilità esplorative.

Comunque, qualunque sia la spiegazione di questo fenomeno, lo sviluppo psicomotorio al di sotto dei 4 anni di vita sembra essere migliore nelle femmine rispetto ai maschi, specialmente tra i soggetti con emiplegia e diplegia, mantenendosi tale differenza tra i generi stabile nel tempo.

Emerge così il quesito relativo all'influenza reciproca tra evoluzione del funzionamento intellettuale generale ed evoluzione delle funzioni motorie. Fino agli anni '70 lo sviluppo cognitivo e lo sviluppo motorio erano considerati come entità separate; successivamente, grazie alle nuove teorie sullo sviluppo psicomotorio in età evolutiva, è emerso il concetto dell'intrinseca interdipendenza tra le due linee di sviluppo, insite nella natura stessa dell'individuo e, pertanto, indivisibili (*De Vries S, Mulder T, 2007; Von Hofsten C, 2004*); i sistemi neurali alla base dello sviluppo motorio nell'infanzia contribuiscono, verosimilmente, allo sviluppo dei processi cognitivi sottolineando la stretta relazione tra lo sviluppo motorio e quello neuropsicologico (*Murray GK et al, 2007*); ciò presuppone un'origine multifattoriale del repertorio di movimenti dell'essere umano, definiti da un obiettivo e guidati dall'informazione, con un ruolo determinante assunto dalle interazioni dinamiche dell'individuo con l'ambiente, dalla percezione, dalla cognizione e dalla motivazione (*Von Hofsten C, 2004; Hommel B et al, 2001*). Risulta evidente, pertanto, la fondamentale importanza dell'inscindibile relazione tra "mente" e "corpo" e tra "patologia" e "vita di relazione"; specialmente in presenza

di patologie neuropsichiatriche dell'età evolutiva tra cui la PCI; per tale motivo la valutazione globale del bambino con disabilità neuromotoria rappresenta un punto di partenza per l'impostazione di programmi riabilitativi mirati.

Tali considerazioni implicano il concetto di “*plasticità attività-dipendente*” del Sistema Nervoso Centrale (SNC), associata ai processi di apprendimento, memoria e pratica di attività motorie che, indipendentemente dalla presenza o meno di compromissione neuromotoria, rappresenta un tema cruciale nell'ambito del neuro-comportamento in età evolutiva; particolare interesse desta in quest'ambito l'analisi delle relazioni neuroanatomiche e neurofunzionali “*cervello/mente*”, ovvero del rapporto tra processi mentali e loro correlazioni anatomopatologiche.

La plasticità attività-dipendente, supportata dalla riorganizzazione di circuiti neuronali conseguente ad un danno cerebrale, è un processo complesso probabilmente guidato dalle modificazioni dell'attività sinaptica e/o della dimensione, della forma e del numero di dendriti e di circuiti neuronali, nonché da cascate di segnali biochimici intraneuronali che legano l'attività sinaptica alla trascrizione genica nel nucleo; sembra, inoltre, coinvolgere l'eccitazione mediata dalle sinapsi glutammatergiche strettamente correlata, con probabilità, alla maggiore vulnerabilità biologica del genere maschile all'apoptosi indotta dall'ipossia-ischemia (*Kandel ER, 2001*).

Nonostante la distorsione dello sviluppo motorio non è necessariamente da interpretare come segnale sicuro di deficit cognitivo è, tuttavia, indispensabile prendere in considerazione l'influenza che la limitazione dell'esperienza motoria può esercitare sull'apprendimento e quindi sullo sviluppo dei processi cognitivi; ciò assume particolare importanza soprattutto nelle fasi precoci dello sviluppo del bambino (primi 18 mesi di vita) quando attività motoria e attività mentale sono difficilmente dissociabili; infatti, nella prima infanzia, lo sviluppo motorio rappresenta l'elemento centrale che fa da ponte tra lo sviluppo cognitivo e quello comunicativo-relazionale attraverso il repertorio di movimenti appresi, ponendo, in tal modo, le basi per l'acquisizione di capacità di socializzazione e di comunicazione (*Stella G et al, 1993*).

Tuttavia, il rapporto tra funzioni cognitive e motorie, potendo variare in misura molto rilevante nel corso delle diverse fasi dello sviluppo, non sembra essere così vincolante e l'interdipendenza fra competenze motorie e cognitive può essere considerata un epifenomeno dello sviluppo psicomotorio piuttosto che una qualità intrinseca che lega necessariamente l'evoluzione dei due sistemi; infatti, mentre lo sviluppo cognitivo può condizionare l'acquisizione di abilità motorie complesse, essendo necessario un minimo di risorse cognitive per organizzare e sviluppare tali funzioni, lo sviluppo motorio, invece, non condizionerebbe necessariamente lo sviluppo cognitivo pur potendone determinare un certo indebolimento. L'influenza del genere sugli effetti derivanti

dall'azione di varie noxae patogene sul sistema nervoso centrale, alla luce delle scoperte relative agli aspetti genetici, biochimici, istomorfologici ed anatomo-strutturali, rappresentano, dunque, importanti punti di partenza per future ricerche circa l'efficacia di potenziali interventi mirati di neuroprotezione e riabilitazione in base al genere.

7. Conclusioni

In conclusione, la nostra ricerca mette in evidenza come il genere possa influenzare differenzialmente lo sviluppo cognitivo e motorio di bambini affetti da Paralisi Cerebrale Infantile.

Il genere femminile, in particolare, grazie ai fattori neuroprotettivi ormonali, alle differenti modalità biochimico-molecolari di risposta all'azione di noxae patogene ed alla peculiare organizzazione e maturazione cerebrale, mostra una migliore riorganizzazione post-lesionale in presenza di lesioni sia unilaterali che bilaterali rispetto al genere maschile; ciò è rilevabile sia sul versante cognitivo che motorio; infatti, le femmine emiplegiche hanno mostrato un migliore outcome cognitivo dopo i 4 anni di età, mantenendo, invece, stabili nel tempo le abilità grosso-motorie acquisite prima dei 4 anni, più precocemente rispetto ai maschi (stazione eretta) (Romeo DM, Cioni M, Battaglia LR, Palermo F, Mazzone D, 2011).

Le femmine diplegiche, viceversa, hanno mostrato, dopo i 4 anni di età, un miglioramento nel tempo delle funzioni grossomotorie, in assenza di variazioni degne di nota del funzionamento cognitivo generale rispetto al quoziente di sviluppo ottenuto prima dei 4 anni.

Pertanto, secondo i nostri risultati, laddove la lesione è più estesa appare meno evidente nel tempo la relazione tra sviluppo cognitivo e motorio; infatti, le differenze legate al genere nelle abilità intellettive generali sono, dopo i 4 anni di età, modeste, pur restando il genere maschile un fattore di rischio indipendente per uno sfavorevole outcome del neurosviluppo in presenza di PCI (*Hintz S et al, 2006*) *Brody N, 1972; Stanley F et al, 2000*).

L'influenza del genere sugli effetti derivanti dall'azione di varie noxae patogene sul sistema nervoso centrale e le informazioni sui meccanismi biochimico-molecolari determinanti i quadri di encefalopatia ipossico-ischemica, alla luce delle scoperte relative agli aspetti genetici, biochimici, isto-morfologici ed anatomo-strutturali, rappresentano, dunque, importanti punti di partenza per future ricerche circa l'efficacia di potenziali interventi mirati di neuroprotezione in base al genere; inoltre, l'identificazione di differenti caratteristiche dell'outcome psico-motorio nei due generi potrebbe essere di particolare interesse per l'impostazione di specifici strumenti di valutazione funzionale e per la programmazione di interventi riabilitativi orientati (*Ferrari A Lodesani M, Muzzini S, 1997*).

Pertanto, la presa in carico del bambino con Paralisi Cerebrale Infantile e conseguentemente la stesura del progetto riabilitativo individuale, non può prescindere da una valutazione globale precoce e da un monitoraggio, lungo tutto l'arco evolutivo, delle funzioni motorie e cognitive.

8. Bibliografia

- Amateau SK, Alt JJ, Stamps CL, McCarthy MM: *Brain estradiol content in newborn rats: sex differences, regional heterogeneity, and possible de novo synthesis by the female telencephalon.* Endocrinology, 2004; 145, 2906-2917
- Andersen G, Irgens L, Haahaas I, Skranes JS, Meberg AE, Vik T: *Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity.* Eur J Paediatr Neurol, 2007
- Ankney CD: *Sex differences in relative brain size: a mismeasure of women, too?, Intelligence.* 1992; 16, 329-336
- Annandale E, Hunt K: *Gender Inequalities in Health Buckingham.* Open University Press; 2000
- Arnold AP: *Genetically triggered sexual differentiation of brain and behavior.* Horm Behav, 1996; 30, 495-505
- Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Levotin A, Paneth N, Dan B, Jacobsson B, Damiano D: *Proposed definition and*

classification of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 2005; 47, 571-576

- Bekker MHJ: *Investigating gender within health research is more than sex disaggregation of data: a Multi-Facet Gender and Health Model*. Psych Health Med 2003, 8:231-244
- Berk LE: *Child development*. 4th ed., Boston: Allyn and Bacon, 1997; pp. 524-33
- Bird CE, Rieker PP: *Gender matters: an integrated model for understanding men's and women's health*. Soc Sci Med 1999, 48:745-755
- Bjornson KF, Graubert CS, Buford VL, McLaughlin J: *Validity of the Gross Motor Function Measure*. Pediatric Physical Therapy, 1998; 10, 43-47
- Bjornson KF, Graubert CS, McLaughlin JF, et al: *Test-retest reliability of the Gross Motor Function Measure in children with cerebral palsy*. Physical & Occupational Therapy in Pediatrics, 1998; 18(2), 51-61
- Blair E and Stanley F: *Issues in the classification and epidemiology of cerebral palsy*. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 2002; 3, 184-193
- Bottos M, Granato T, Allibrio G, Gioachin C, Puato ML: *Prevalence of cerebral palsy in north-east Italy from 1965 to 1989*. Developmental Medicine & Child Neurology 1999; 41: 26-39
- Brody N: *Intelligence*. New York, 1972; Academic Press

- Hintz S, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD: *Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants.* Acta Paediatrica, 2006; 95, 1239-1248
- Brothwood M, Wolke D, Gamsu H, Benson J, Cooper D: *Prognosis of the very low birthweight baby in relation to gender.* Arch Dis Child, 1986; 61, 559-64
- Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Makela M, Zaat J: *Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs.* Int J Qual Health Care, 2003; 15:31-45
- Capute AJ, Accardo PJ: *Language assessment.* in: Capute AJ, Accardo PJ, eds., *Development disabilities in infancy and childhood*, Baltimore: Paul H Brookes, 1991; 165-79
- Capute AJ, Accardo PJ: *The infant neurodevelopmental assessment: a clinical interpretive manual for CAT/CLAMS in the first two years of life.* Curr Probl Pediatr, 1996; 26, 238-257
- Capute AJ, Palmer F, Shapiro B, Wachtel A, Schmidt S, Accardo P: *The Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale in Infancy (CLAMS): Initial validation.* Dev Med Child Neurol, 1983; 25, 115
- Capute AJ: *The Capute Scales: CAT/CLAMS Instruction Manual.* Kennedy Fellows association, Baltimore, 1996
- Carlsson G, Uvebrant P, Hugdahi K, Arvidsson J, Wiklund LM, von Wendt L: *Verbal and non-verbal function of children with*

right-versus left-hemiplegic cerebral palsy of pre- and perinatal origin.
Dev Med Child Neurol 1994; 36, 503-12

- Cattell P: *The measurement of intelligence of infants and young children.* New York: Psychological Corporation, 1940
- Cioni G, Di Paco MC, Bertuccelli B, Paolicelli PB, Canapicchi R: *MRI findings and sensorimotor development in infants with bilateral spastic cerebral palsy.* Brain Dev, 1997; 19, 245-253
- Colciago A, Celotti F, Pravettoni A, Mornati O, Martini L, Negri-Cesi P: *Dismorphic expression of testosterone metabolizing enzymes in the hypothalamic area of developing rats.* Brain Res Dev Brain Res, 2005 ; 155, 107-116
- Collaboration AGREE: *Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project.* Qual Saf Health Care 2003, 12:18-23
- Comi AM, Hight BH, Mehta P, Hana CT, Johnston MV, Wilson MA: *Dextromethorphan protects male but not female mice with brain ischemia.* Neuroreport, 2006; 17, 1319-1322
- Dawson VL, Dawson TM: *Deadly conversations: nuclear-mitochondrial cross-talk.* Bioenerg Biomembr, 2004; 36, 287-294
- De Courten-Myers GM: *The human cerebral cortex: gender differences in structure and function.* J Neuropathol Exp Neurol, 1999; 58, 217-226

- De Vries S, Mulder T: *Motor imagery and stroke rehabilitation: a critical discussion*. J Rehabil Med, 2007; 39, 5-13
- Debby G Keuken, Joke A Haafkens, Marian J Hellema, Jako S Burgers and Clara J Moerman: *Incorporating a gender perspective into the development of clinical guidelines: a training course for guideline developers*. Implementation Science 2007, 2:35
- Dekaban AS, Sadowsky D: *Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights*. Ann Neurol, 1978; 4, 345-5
- Dewing P, Shi T, Horvath S, Vilian E: *Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation*. Brain Res Mol Brain Res, 2003; 118, 82-90
- Dowding VM, Barry C: *Cerebral palsy: changing patterns of birthweight and gestational age (1976/81)*” Irish Medical Journal, 1988; 81: 25–9
- Drews CD, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P, Murphy CC: *Variatio in the influence of selected sociodemographic risk factors for mental retardation*, Amer J Public Health, 1995; 85, 329-34
- Du L, Bayir H, Lai Y, Zhang X, Kochanek PM, Watkins SC, Graham SH, Clark RSB: *Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway*. J Biol Chem, 2004; 279, 38563-38570
- Evans P, Elliot M, Alberman E, Evans S: *Prevalence and disabilities in 4 a 8 years olds with cerebral palsy*. Arch Dis Child, 1985; 60, 940-945

- Fedrizzi E, Inverno M, Bruzzone MG, Botteon G, Saletti V, Farinotti M: *MRI features of cerebral lesions and cognitive functions in preterm spastic diplegic children*. *Pediatr Neurol*, 1996 Oct; 15(3), 207-12).
- Ferrari A., Lodesani M., Muzzini S: *L'esercizio terapeutico nella Paralisi Cerebrale Infantile*, In: *Proposte riabilitative nelle paralisi cerebrali infantili*, Ferrari A. Pisa: Ed. del Cerro, 1997; 93-116
- Finne PH, Markestad T, Hauge H: *Cerebral palsy in Hordaland 1975–1983*. *Tidskr Nor Laegeforen*, 1988; 108: 1001–4
- Flodmark O, Krageloh-Mann I, Bax MC and Tydeman C: *Brain imaging studies of individual with cerebral palsy*. *Developmental Medicine and Child Neurology*. Supplement, 2003; 94, 33-34
- Forest MG, de Peretti E, Bertrnd J: *Hypothalamic-pituitary-gonad relationships in humans from birth to puberty*. *Endocrinology*, 1976; 5, 551-65
- Freud S. (1897): *Die Infantilen Cerebrallabmungen*. Vienna: KuK Hoflieferant
- Gesell A, Amatruda C: *Developmental diagnosis*. New York: Paul Hoeber, 1941
- Gibson CL, Gray LJ, Murphy SP, Bath PM: *Estrogens and experimental ischemic stroke: a systematic review*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006; 26, 1103-1113
- Gilmore JH, Lin W, Prastawa MW, Looney CB, Vetsa YSK, Knickmeyer RC et al: *Regional gray matter growth, sexual*

*dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain. J
Neurosci, 2007; 27, 1255-1260*

- Glenting P: *Variations in the population of congenital(pre and perinatal) cases of cerebral palsy in Danish counties east of the Little Belt during the years 1950–1969” Cerebral Palsy Registry of Denmark III, 1976; 138: 2984–91*
- Grol R, Wensing M, Eccles M: *Improving patient care. The implementation of change in clinical practice.* Edited by: Grol R, Wensing M and Eccles M. Oxford, Elsevier; 2005
- Hagberg: *Gains and hazards of intensive neonatal care: an analysis of Swedish cerebral palsy epidemiology”.* *Developmental Medicine and Child Neurology, 1982; 24: 13 9*
- Hagberg B: *The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IV: Epidemiological trends 1959–78. Acta Paediatrica Scandinavica 1984; 73: 433–40*
- Hagberg B, Olow I, von Wendt L: *The changing panorama of cerebral palsy in Sweden.V: The birth year period 1979–82. Acta Paediatrica Scandinavica,1989a; 78: 283–90*
- Hagberg B, Hagberg G. *Epidemiology of cerebral palsy and other major neurodevelopmental impairments – relations to perinatal events.* In: Galjaard H, Prechtl HFR, Velickovic M, editors. *Early Detection and Management of Cerebral Palsy.* London: Martinus Nijhoff., 1987; p 7–23

- Hagberg B, Hagberg G, Olow I: *The changing panorama of cerebral palsy in Sweden 1954-70, I. Analysis of general changes.* Acta Paediatr, 1975; 64, 187-92
- Hagberg B, Hagberg G, Olow I, van Went L. *The changing panorama of cerebral palsy in Sweden 1954-1970 II: Analysis of the various syndromes.* Acta Paediatr Scand, 1975; 64, 193-200
- Hagberg B, Hagberg G: *Prenatal and perinatal risk factors in a survey of 681 Swedish cases.* In: Stanley F, Alberman E, editors. *The Epidemiology of the Cerebral Palsies.* Clinics in Developmental Medicine No. 87. London: Mac Keith Press., 1984p; 116–34
- Hagberg B, Hagberg G: *The changing panorama of infantile hydrocephalus and cerebral palsy over forty years – a Swedish survey.* Brain and Development, 1989; 11: 368–73
- Hagberg B, Hagberg G: *The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VI: Prevalence and origin during the birth year period 1983–86.* Acta Paediatrica, 1993; 82: 387–93
- Hagberg B, Zetterström R: *Decreasing perinatal mortality: increase in cerebral palsy morbidity?.* Acta Paediatrica Scandinavica, 1989b; 78: 664–70.
- Hagberg H, Wilson MA, Matsushita H, Zhu C, Lange M, Gustavsson M, Poitras MF, Dawson VL, Northington F, et al: *PARP-1 gene disruption in mice preferentially protects males from perinatal brain injury,* J Neurochem. 2004; 90, 1068-1075

- Hagberg H: *Mitochondrial impairment in the developing brain after hypoxia-ichemia*. J Bioenerg Biomembr, 2004; 36, 369-373
- Hindmarsh GJ, O'Callaghan MJ, Mohay HA, Rogers YM: *Gender differences in cognitive abilities at 2 years in ELBW infants*, Early Human Development 60, 2000; 115-122
- Hintz S, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD: *Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants*, Acta Paediatrica, 2006; 95, 1239-1248
- Hoffman GE, Merchenthaler I, Zup SL: *Neuroprotection by ovarian hormones in animal models of neurological disease*. Endocrine, 2006; 29, 217-231
- Hoffman GE, Merchenthaler I, Zup SL: *Neuroprotection by ovarian hormones in animal models of neurological disease*. Endocrine, 2006; 29, 217-231
- Hommel B, Musseler J, Achtersleben G, Prinz W, *The theory of event coding (TEC): a framework for perception and action planning*. Behav Brain Sci, 2001; 24: 849-78
- Howard J, Soo B, Graham HK et al: *Cerebral palsy in Victoria: motor types, topography and gross motor function*. J Paediatr Child Health, 2005; 41, 479-483
- Hurn PD, Brass LM: *Estrogen and stroke: a balanced analysis*. Stroke 2003; 34, 338-341
- Inder TE, Wells SJ, Mogridge NG, Spencer C, Volpe JJ: *Defining the nature of the cerebral abnormalities in the preterm*

infant: a quantitative magnetic resonance imaging study. J Pediatr, 2006; 143, 171-179

- Institute of Medicine. Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. *Exploring the biologic contributions to human health: Does sex matter?*. Edited by: Wizemann TM and Pardue ML. Washington, DC, National Academy Press; 2001
- Institute of Medicine. Committee on Clinical Practice Guidelines: *Guidelines for clinical practice from development to use.* Edited by: Field MJ and Lohr KN. Washington, D.C, National Academy Press; 1992
- Jarvis S, Glinianaia SV, Arnaud C, Fauconnier J, Johnson A: *Case gender and severity in cerebral palsy varies in intrauterine growth.* Arch Dis Child, 2005; 90, 474-479
- Jarvis S, Glinianaia SV, Arnaud C, Fauconnier J, Johnson A: *Case gender and severity in cerebral palsy varies in intrauterine growth.* Arch Dis Child, 2005; 90, 474-479
- Johnston MV, Ferriero DM, Vannucci SJ, Hagberg H: *Models of cerebral palsy: which ones are best?* J Child Neurol, 2005; 20, 984-987
- Johnston MV, Hagberg H: *Sex and the pathogenesis of cerebral palsy* Dev Med and Child Neurol, 2007; 49, 74-78
- Johnston MV: *Excitotoxicity in perinatal brain injury.* Brain Pathol, 2005; 15, 234-240

- Kandel ER: *The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses*. Science, 2001; 294, 1030-8
- Kim J, Lombroso PJ: *Development of the cerebral cortex: XI. Sexual dimorphism in the brain*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998; 37, 1228-30
- Krageloh-Mann I, Hagberg G, Meisner C et al: *Bilateral spastic Cerebral Palsy- A collaborative study between south-west Germany and Western Sweden” III. Aetiology*. Dev. Med. Child Neurol., 1995; 37:191-203
- Kube DA, Wilson WM, Petersen MC, Palmer FB: *CAT/CLAMS: its use in detecting early childhood cognitive impairment*. Pediatr Neurol, 2000; 23, 208-215
- Lauterbach MD, Raz S & Sandre CJ: *Neonatal hypoxic risk in preterm birth infants: the influence of sex and severity of respiratory distress on cognitive recovery*. Neuropsychology, 2001; 15, 411-420
- Li H, Pin S, Zeng Z, Wang MM, Andreasson KA, McCullough LD: *Sex differences in cell death*. Ann Neurol, 2005; 58, 317-321
- Little WJ: *On the incidence of abnormal parturition, difficult labour, premature birth and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child especially in relation to deformities*. Transactions of the Obstetrical Society of London, 1862; 3: 293–344
- Mabley JG, Horvath EM, Murthy KG, Zsengeller Z, Vaslin A, Benko R, Kollai M, Szabo C: *Gender differences in the endotoxin-induced inflammatory and vascular responses: potential role of*

- poly (ADP-ribose) polymerase activation.* J Pharmacol Exp Ther, 2005; 315, 812-820
- Mandir AS, Poitras MF, Berliner AR, Herring WJ, Guastella DB, Feldman a Poirier GG, Wang ZQ, Dawson TM, Dawson VL: *NMDA but not non-MNDA excitotoxicity is mediated by Poly (ADP-ribose) polymerase.* J Neurosci, 2000; 20, 8005-8011
 - Marlow N, wolke D, Bracewell MA, Samara M: *Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth.* N engl Med, 2005; 352, 9-19
 - McCullough LD, Zeng Z, Blizzard KK, Debchoudhury I, Hurn PD: *Ischemic nitric oxide and poly (ADP-ribose) polymerase in cerebral ischemia: male toxicity, female protection.* J Cerb Blood Flow Metab, 2005; 25, 502-512
 - McEwan BS: *Steroid Hormones: Effect on brain development and function.* Horm Res U, 1992; 37(Suppl 3), 1-10
 - Meberg A, Broch H: *A changing pattern of cerebral palsy. Declining trend for incidence of cerebral palsy in the 20-year period 1970–1989.* Journal of Perinatal Medicine, 1995; 23: 395–402
 - Murray GK, Jones PB, Kuh D, Richards M: *Infants development milestones and subsequent cognitive function.* Ann Neurol, 2007
 - Muter V, Taylor S, Vargha-Khadem F: *A longitudinal study of early intellectual development in hemiplegic children.* Neuropsychologia, 1997; 35, 289-298

- Ottaviano C, De Marchis C, Orzalesi M: *Encefalopatia ipossico-ischemica nel neonato*. Ann. Ist. Super. Sanità, vol. 37, n.4 (2001), pp.473-482
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russel D, Wood E, Galuppi B: *Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy*. Dev Med Child Neurol, 1997; 39, 214-223
- Pharoah POD, Cooke T, Johnson MA et al: *Epidemiology of cerebral palsy in England and Scotland 1984-1989*. Archives Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1998; 79, 21-25
- Pinn VW: *Expanding the frontiers of women's health research US style*. Med J Aust 2003, 178:598-599
- Pittock ST, Juhn VJ, adegbenro A, Voigt RG: *Ease of administration of Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS) during pediatric well child visits*. Clin Pediatr, 2002; 41, 397-403
- Rabinowicz T, Dean DE, Peteot J McD-C, de Courten-Myers GM: *Gender differences in the human cerebral cortex: more neurons in males, more processes in female*. J Child Neurol, 1999; 14, 98-107
- Rabinowicz T, Peteot J McD-C, Gartside PS, Sheyn D, Sheyn T, de Courten-Myers GM: *Structure of the cerebral cortex in men and women*. J Neuropathol Exp Neurol, 2002; 61, 46-5

- Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB: *Brain development, gender and IQ in children: A volumetric imaging study*. Brain, 1996; 119, 1763-64
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: *A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med 2005, 352:1293-1304
- Riikonen R, Raumavirta S, Sinivuori E, Seppälä T: *Changing pattern of cerebral palsy in the southwest region of Finland*” Acta Paediatrica Scandinavica, 1989; 78: 581–7
- Romeo DM, Cioni M, Battaglia LR, Palermo F, Mazzone D: *Spectrum of gross motor and cognitive functions in children with cerebral palsy: gender differences*. European Journal of Paediatric and Neurology; Jan 2011; 15(1):53-8. Epub 2010 Jun 9
- Roof RL, Hall ED: *Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone*. J Neurotrauma, 2000 May; 17(5), 367-88
- Ropers HH, Hamel BC: *X-linked mental retardation*. Nat Rev Genet, 2005; 6, 46-57
- Rushton JP: *Cranial capacity related to sex, rank and race in a stratified sample of 6,325 military personnel*. Intelligence, 1992; 16, 401-413
- Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, Gowland C, Hardy S, Jarvis S: *The Gross Motor Function Measure: a means to evaluate*

the effects of physical therapy. Dev Med Child Neurol 1989; 31:
341-352

- Russell DJ, Rosenbaum PL, Gowland C, et al: *Gross Motor Function Measure: A Measure of Gross Motor Function in Cerebral Palsy.* 2nd ed. 1993; Manual available from CanChild Centre for Childhood Disability Research, Institute for Applied Health Sciences, McMaster University, 1400 Main St W, Hamilton, Ontario, Canada L8S 1C7
- Rutherford M, Srinivasan I, Dyet L, Ward P, Allsop J, Counsell S, Cowan F: *Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome.* Pediatr Radiol, 2006; 36, 582-592).
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J: *Clinical guidelines: developing guidelines.* BMJ 1999. 318:593-596
- Sheridan MD: *Developmental progress of infant and young children.* London: Her Majesty's Stationary Office, 1968
- Stanley F, Alberman E: *The Epidemiology of the Cerebral Palsies* Clinics in Developmental Medicine. No.87. London: Spastics International Medical Publications, 1984; p 57-68
- Stanley F, Blair E and Alberman E: *Cerebral Palsies: Epidemiology and Casual Pathways.* London: McKeith Press, 2000
- Stanley FJ, Watson L: *Trends in perinatal mortality and cerebral palsy in Western Australia, 1967 to 1985.* British Medical Journal, 1992; 304: 1658-63

- Stanley FJ, Watson L: *The cerebral palsies in Western Australia: trends from 1968 to 1981*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1988; 158: 89–93
- Stanley FJ: *The changing face of cerebral palsy?*. Developmental Medicine and Child Neurology, 1987; 29: 263–5. Annotation
- Stanley FJ: *Survival and cerebral palsy in low birthweight infants: implications for perinatal care*. Paediatric Perinatal Epidemiology, 1992; 6: 298–310
- Stanley FJ: *The aetiology of cerebral palsy*. Early Human Development, 1994; 36 (2): 81–8.
- Stella G, Zanotti S: *Selective neuropsychological problems of learning in disability*. in Bottos , Scrutton, Ferrari, Neville (eds): *The restored Infant*. Fisiory Ed, Pozzolatico (FI), 1993
- Tioseco JA, Aly H, Essers J, Patel K, El-Mohandes AA: *Male sex and intraventricular hemorrhage*. Pediatr Crit Care Med, 2006; 7,40-44
- Vohr BR, Msall ME, Wilson D, Wright LL, McDonald S, Poole WK: *Spectrum of gross motor function in extremely low birth weight children with cerebral palsy at 18 months of age*. Pediatrics, 2005; 116, 123-129
- Voigt Rg, Brown Fr 3rd, Fraley JK, Llorente AM, Rozelle J, Turcich M, Jensen CL, Heird WC: *Concurrent and predictive validity of the cognitive adaptive test/clinical linguistic and auditory milestone scale (CAT/CLAMS) and the Mental Development Index*

of the Bayley Scales of Infant Development. Clin Pediatr, 2003; Jun; 42(5), 427-32

- Von Hofsten C: *An action perspective on motor development. Trends Cogn Sci, 2004; 8, 266-72*
- Wachtel RC, Shapiro BK, Palmer BF, Allen MC, Capute AJ: *CAT/CLAMS: a tool for the Pediatric Evaluation of infants and young children with developmental delay. Clin Pediatr, 1994; 33(7), 410-415*
- Wechsler D: *Wechsler Intelligence Scale for children-Revised, WISC-R. The psychological corporation, Harcourt Brace Jovanavich, UK, 1976*
- Wechsler D: *Wechsler Pre-school and Primary scale of Intelligence. WPPSI, The psychological corporation, Harcourt Brace Jovanavich, UK, 1967*
- Wolke D: *Psychological development of prematurely born children. Arch Dis Child, 1998; 78, 567-70*
- Zhu C, Xu F, Wan cheX, Shibata M, Uchiyama Y, Blomgren K, Hagberh H: *Different apoptotic mechanisms are activated in male and female brains after neonatal hypoxia-ischaemia. J Neurochem, 2006; 96, 1016-1027*