

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

medicinsk bestemte behov opfyldes i et sundhedsvæsen med lige adgang for mænd og kvinder.

Korrespondance: Peter Vedsted, Forskningsenheden for Almen Praksis i Århus, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus C. E-mail: p.vedsted@alm.au.dk

Antaget: 27. marts 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Andersen R, Newman JF. Societal and individual determinants of medical care utilization in the United States. *Milbank Mem Fund Q Health Soc* 1973;51:95-124.
2. Green CA, Pope CR. Gender, psychosocial factors and the use of medical services: a longitudinal analysis. *Soc Sci Med* 1999;48:1363-72.
3. Macintyre S, Hunt K, Sweeting H. Gender differences in health: are things really as simple as they seem? *Soc Sci Med* 1996;42:617-24.
4. Sundhedsstyrelsen. Informatik og sundhedsdata. www.sundhedsdata.sst.dk/nov 2006.
5. Lægemiddelstyrelsen. Forbrug og Statistik. www.laegemiddelstyrelsen.dk/nov 2006.
6. Danmarks Statistik. Statistikbanken. www.statistikbanken.dk/benyttet nov 2006.
7. Frank L. Epidemiology. When an entire country is a cohort. *Science* 2000;287:2398-9.
8. De Fine Olivarius N, Hollnagel H, Krasnik A et al. The Danish National Health Service Register. *Dan Med Bull* 1997;44:449-53.
9. Gaist D, Sørensen HT, Hallas J. The Danish prescription registries. *Dan Med Bull* 1997;44:445-8.
10. Sørensen HT, Schulze S. Danish health registries. *Dan Med Bull* 1996;43:463.
11. Sørensen HT. Regional administrative health registries as a resource in clinical epidemiology. *Int J Risk Safe Med* 1997;10:1-22.
12. Pedersen CB, Gøtzsche H, Møller JØ et al. The Danish Civil Registration System. *Dan Med Bull* 2006;53:441-9.
13. Wingard DL. The sex differential in morbidity, mortality, and lifestyle. *Annu Rev Public Health* 1984;5:433-58.
14. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Formanek B et al. Gender differences of symptom reporting and medical health care utilization in the German population. *Eur J Epidemiol* 2000;16:511-8.
15. Sundhed og sygelighed i Danmark 2000. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2002.
16. Van Wijk CM, Kolk AM. Sex differences in physical symptoms: The contribution of symptom perception theory. *Soc Sci Med* 1997;45:231-46.
17. Kolk AM, Hanewald GJ, Schagen S et al. A symptom perception approach to common physical symptoms. *Soc Sci Med* 2003;57:2343-54.
18. Larsen FB, Nordvig L, Søe D. Hvordan har du det? Århus: Center for Folkesundhed, 2006.
19. Verbrugge LM. Sex differences in complaints and diagnoses. *J Behav Med* 1980;3:327-55.
20. Muller C. Review of twenty years of research on medical care utilization. *Health Serv Res* 1986;21:129-44.
21. Dunnell K, Fitzpatrick J, Bunting J. Making use of official statistics in research on gender and health status: recent British data. *Soc Sci Med* 1999;48:117-27.

Kønsforskelle i farmakologien

Professor Kim Brøsen

Syddansk Universitet, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Klinisk Farmakologi

Resume

Farmakoepidemiologiske studier har vist, at der er ca. 30% flere bivirkningsrapporter vedrørende kvinder end vedrørende mænd. Det er uvist, om denne kønsforskel skyldes et større medicinforbrug hos kvinder, en øget forekomst af polyfarmaci og dermed interaktioner eller en lavere toleranstærskel for bivirkninger hos kvinder end hos mænd, eller om det skyldes reelle kønsforskelle i farmakodynamik og farmakokinetik, som reelt gør kvinder mere udsatte for bivirkninger end mænd. Kønsforskelle med hensyn til farmakokinetik er især vist for cytokrom P450 (CYP)-enzymssystemet. Således er CYP3A4-aktiviteten forøget, mens CYP1A2-aktiviteten er nedsat hos kvinder i sammenligning med hos mænd. Glukuronideringen af lægemidler synes også at være nedsat hos kvinder sammenlignet med hos mænd. Farmakodynamiske kønsforskelle er generelt mindre udforskede end de farmakokinetiske. Lægemiddeludløst *torsades des pointes* forekommer dobbelt så hyppigt hos kvinder som hos mænd. Der er tilsyneladende ikke forskel mellem mænd og kvinder med hensyn til placeborespons ved smerte- eller depressionsbehandling.

Selv om et lægemiddels egnethed til behandling af patienter med en given sygdom er dokumenteret i kliniske lodtrækningsforsøg, og selv om dosis-respons-forholdene er velundersøgte, lader virkningen hos den enkelte patient sig sjældent forudsige med sikkerhed. Det er ikke alle patienter, der får den ønskede virkning, og der vil som regel være patienter, hos hvem behandlingen må seponeres enten på grund af manglende effekt eller på grund af bivirkninger.

Uforudsigeligheden i behandlingsrespons skyldes intra- og interindividuelle forskelle i lægemidlers farmakodynamik og farmakokinetik, og variationerne beror på et samspil mellem genetiske faktorer, miljøfaktorer, herunder samtidig behandling med andre lægemidler, og konstitutionelle faktorer, herunder køn [1].

Utallige kønsforskelle i lægemidlers farmakologiske virkninger er beskrevet hos mennesket, men den fulde kliniske betydning er langt fra kendt. En stor del af den originale videnskabelige litteratur er gennemgået i en række større oversigtsartikler, der er blevet publiceret i de senere år [2-5].

Farmakokinetiske kønsforskelle

Det er ikke et formelt myndighedskrav, at producenten skal undersøge et nyt lægemiddels farmakokinetik hos begge køn [6]. Men hvis indikationen omfatter både mænd og kvinder,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

og hvis der er grund til at formode, at kønnet influerer på farmakokinetikken i væsentlig grad og dermed på de kliniske virkninger, skal fase 1-forsøgene omfatte forsøgspersoner af begge køn. I praksis udsteder myndighederne i de fleste tilfælde markedsføringstilladelse på basis af oplysninger om farmakokinetiske data hos begge køn. Den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) gennemgik de 300 nye ansøgninger om markedsføringstilladelser, der var modtaget i perioden 1995-2000. Godt halvdelen, 163, indeholdt oplysninger om farmakokinetik hos begge køn, men i kun 11 tilfælde var forskellen på mere end 40%, uden at dette førte til kønsspecifikke dosisrekommendationer [4].

Den farmakokinetiske kønsvariation omfatter forskelle i absorption og biotilgængelighed, fordeling, plasmaproteinbinding og elimination [7]. Forskellene mellem mænd og kvinder skyldes forskelle i legemsvægt, plasmavolumen, plasmaprotein-koncentrationer, ventriklens tømningshastighed, lægemiddeltransportere og cytochrom P450 (CYP)-enzym-systemet. De bagvedliggende biologiske mekanismer, der betinger kønsforskellene, beror til dels på hormonelle forskelle mellem mænd og kvinder, men er ikke i alle tilfælde kendte.

Ved et lægemiddels biotilgængelighed forstås både graden og hastigheden, hvormed et ekstravaskulært indgivet lægemiddel når fra tilførselsstedet til virkningsstedet. Ventriklens tømningshastighed er nedsat hos præmenopausale kvinder i sammenligning med hos mænd og i sammenligning med hos postmenopausale kvinder, der ikke får hormonsubstitution [8]. Dette giver anledning til langsommere absorption af lægemidler hos kvinder end hos mænd, men det er tvivlsomt, om det har nogen reel klinisk betydning.

Absorptionen sker i reglen ved passiv diffusion og udviser derfor ikke kønsforskelle. For nogle lægemidler skyldes en nedsat biotilgængelighed efflukstransporteren P-glykoprotein. Fexofenadin er et P-glykoprotein-substrat, men hverken *area under plasma concentration* (AUC), tidskurven eller maksimum plasmakoncentrationen udviste kønsforskelle efter indgift af en enkelt peroral dosis af fexofenadin [9], og det er derfor ikke sandsynligt at P-glykoprotein-aktiviteten er kønsbestemt.

CYP3A4 er det kvantitativt dominerende CYP450 i tarmmucosa. CYP3A4 og p-glykoprotein-indholdet blev undersøgt i biopsier fra duodenalslimhinden fra 46 mænd og 45 kvinder. Ingen af de to proteiner viste kønsforskelle i indholdet, men indholdet i slimhinden fra postmenopausale kvinder var ca. 20% lavere end indholdet fra præmenopausale kvinder [10].

Fordeling og proteinbinding

Et lægemiddels fordelingsvolumen afhænger af dets fysiske-kemiske egenskaber, især dets lipofilitet, plasma- og vævsproteinbinding. Hos den enkelte person afhænger fordelingsvolumenet af legemsstørrelse og fedtfordeling. Hos kvinder udgør fedtvæv en relativt større andel af legemet end hos mænd, og det øger fordelingsvolumen af lipofile lægemidler

hos kvinder, hvilket blandt andet er vist for diazepam [11]. Et lægemiddels halveringstid stiger proportionalt med fordelingsvolumen og omvendt proportionalt med *clearance*. Halveringstiden for lipofile lægemidler er generelt længere hos kvinder end hos mænd.

Sure lægemidler binder sig overvejende til albumin, og basiske lægemidler binder sig overvejende til orosomuroid og surt alfa-1-glykoprotein. Der er ingen kønsforskelle med hensyn til albuminkoncentrationen [11] og muligvis heller ikke i plasmakoncentrationen orosomuroid og surt alfa-1-glykoprotein. Det er yderst tvivlsomt, om kønsspecifikke ændringer i lægemidlers plasmaproteinbinding eksisterer, og endnu mere tvivlsomt, om de i givet fald spiller en praktisk klinisk rolle.

Biotransformation

De fleste lægemidler elimineres ved biotransformation i leveren. Herved omdannes lægemidler til metabolitter, der i almindelighed er inaktive eller mindre aktive end moder-substansen, og som er mere vandopløselige end denne og derved lettere kan udskilles med urinen. Et lægemiddels biotransformation foregår parallelt og i serie under dannelse af adskillige metabolitter. Biotransformationen inddeles i fase 1-reaktioner (oxidation, reduktion og hydrolyse) og fase 2-reaktioner også kaldet konjugationsprocesser [7]. Lægemiddeloxidation katalyseres af CYP450-enzym-systemet, som især er udtrykt i leverceller, men også i tarmmucosa, nyrer, lunger, hud, hjerne og testes. Hos mennesket er der 57 CYP-gener og 33 pseudogener og ca. 10 af de aktive CYP koder for lægemiddeloxiderende enzymer.

CYP3A4 er klart det vigtigste CYP. Enzymet udgør ca. 30% af det hepatiske indhold af lægemiddeloxiderende CYP i leveren og en endnu større fraktion i tarmmucosa. CYP3A4 er et inducerbart enzym og aktiviteten øges af kvindelige kønshormoner. Den præcise mekanisme er ikke kendt, men *clearance* af en række CYP3A4-substrater, blandt andet verapamil, er højere hos kvinder end hos mænd [12].

CYP1A2 er hovedenzymet for nedbrydningen af blandt andet koffein og teofyllin, klozapin og olanzapin, propranolol og duloxetin. CYP1A2-aktiviteten er primært genetisk bestemt [13]. CYP1A2 er et inducerbart enzym, og det induceres blandt andet af tobaksrygning hos både mænd og kvinder [13]. Modsat forholdene for CYP3A4 er CYP1A2-aktiviteten lavere hos kvinder end hos mænd, og endnu lavere hos kvinder, der tager p-piller, end hos kvinder, der ikke gør det. Konsekvensen er den, at plasmakoncentrationen af lægemidler, der nedbrydes af CYP1A2 er højere for en given dosis hos kvinder, end den er hos mænd, og dette er blandt andet vist for klozapin [14].

Data for de polymorft udtrykte CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 er enten mangelfulde eller modstridende, men konsensus inden for området synes at være, at der ikke er nogen kønsforskelle i aktiviteten. Interessant er det derfor, at der i en

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

analyse af 124 patienter med bivirkninger forårsaget af betablokkere [15] var en klar overrepræsentation af kvinder, men kun når det drejede sig om betablokkere, der metaboliseres af CYP2D6 og ikke af de betablokkere, der elimineres via andre veje. Årsagen hertil er ikke kendt.

Enkelte lægemidler elimineres primært ved glukuronidering, blandt andet morfin, kodein, valproat, lamotrigin, oxazepam og paracetamol. Generelt er kønsforskelle med henblik på glukuronidering af disse lægemidler mangelfuldt belyst. I et nyligt publiceret in vitro-studie har man dog påvist øget glukuronidering af oxazepam i levermikrosompræparation fra mænd end fra kvinder [16].

Renalekskretion

Enkelte lægemidler elimineres ved at blive udskilt uomdannet renalt. I den renale udskilleelsesproces indgår glomerulær filtration, aktiv tubulær sekretion og passiv tubulær reabsorption. Methotrexat udskilles hovedsageligt i nyrene ved en kombination af glomerulær filtration, aktiv tubulær sekretion og sandsynligvis også aktiv tubulær reabsorption. Den tubulære sekretion sker ved hjælp af det organisk aniontransporterende peptid (OATP) lokaliseret basolateralt i de proksimale nyretubuli. I populationsfarmakokinetiske studier med patienter med reumatoid arthritis er det påvist, at methotrexats gennemsnits-clearance er 17% lavere hos kvinder end hos mænd [17]. Det er muligt, at dette beror på en kønsspecifik reduktion i ekspression eller aktivitet af OATP hos kvinder.

Farmakodynamik

Kønsforskelle i farmakodynamik er generelt et uudforsket område. Der findes dog en bivirkning med en farmakodynamisk basis, som oftere optræder hos kvinder end hos mænd, og det er *torsades des pointes*. *Torsades des pointes* er en sjælden og livstruende bivirkning, som kan udløses af antiarytmika, prokinetika, antihistaminer, antipsykotika og visse antibiotika. De lægemidler, der kan udløse *torsades des pointes* har det til fælles, at de blokerer spændingsafhængige kaliumkanaler i hjertet. To ud af tre patienter, der får *torsades des pointes*, er kvinder [18], men forklaringen på denne kønsforskel kendes ikke i detaljer.

Kvinder har som udgangspunkt et længere korrigeret QT-interval og en større følsomhed over for lægemidler, der blokerer de hurtige kaliumkanal-ion-strømme (I_{Kr}), end mænd. Dette kan meget vel være et udtryk for en specifik regulering af kaliumkanalekspressionen ved hjælp af kønshormoner. Der kan også være tale om, at bagvedliggende genetiske varianter i kaliumkanalerne lettere aktiveres af lægemidler hos kvinder end hos mænd.

Placeboeffekt

Ved smertebehandling er placeboeffekten stor, formentlig omkring 35%. I en gennemgang af 16 placebokontrollerede kliniske forsøg, der omfattede 596 patienter, der fik behand-

ling af postoperative smerter efter ekstraktion af en visdomstand [19], kunne der ikke påvises en kønsforskel i placeboeffekten. Depressionsbehandling er ligeledes karakteriseret ved en betydelig placeboeffekt. I en gennemgang af syv kontrollerede kliniske lodtrækningsforsøg med fluoxetin versus placebo omfattende 501 kvinder og 375 mænd kunne der ikke påvises en kønsforskel, hvad angår placeboeffekten [20].

Bivirkninger

I en retrospektiv analyse af mere end 70.000 bivirkningsrapporter indsamlet af 31 regionale franske *pharmacovigilance*-centre i perioden 1985-1995 var kvinde-mand-ratioen 1,28:1 [21]. Det fremgik ikke af analysen, om dette skyldes et generelt større forbrug af lægemidler hos kvinder, hyppigere forekomst af polyfarmaci og dermed øget risiko for interaktioner hos kvinder, en kønsbestemt forskel i kvinder og mænds opfattelse af bivirkninger eller en øget tilbøjelighed til at rapportere bivirkninger hos kvinder end hos mænd. Der kan også være tale om en reel forskel i risikoen for bivirkninger hos kvinder og mænd forårsaget af kønsforskelle i både farmakodynamik og farmakokinetik. I en retrospektiv analyse af knap 1.000 bivirkningsrapporter i forbindelse med brug af neuro-muskulært blokerende midler under generel anæstesi var kvinde-mand-ratioen 70:30 [22].

Konklusion

Lægemiddelbivirkninger rapporteres hyppigere hos mænd end hos kvinder, men den præcise årsag hertil er ikke kendt. En blandt flere muligheder kunne være, at lægemidlers farmakodynamik og farmakokinetik er forskellige hos mænd og kvinder. De fleste studier inden for området er primært udført af andre grunde end ønsket om at undersøge forskelle mellem mænd og kvinder, og de påviste kønsforskelle er ofte tilfældige bifund. Der mangler undersøgelser, som primært er designet til at belyse, om lægemidlers ønskede og uønskede virkninger er forskellige hos mænd og kvinder. Med den eksisterende viden er der ingen situationer, hvor præparatvalg eller valg af dosis foretages på basis af køn.

Korrespondance: Kim Brøsen, Klinisk Farmakologi, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, DK-5000 Odense C.
E-mail: kbroesen@health.sdu.dk

Antaget: 12. marts 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Brøsen K. Klassisk farmakogenetik. Ugeskr Læger 2005;16:2143-6.
2. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2003;42:107-21.
3. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM et al. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004;44:499-523.
4. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. J Womens Health 2005;14:19-29.
5. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L et al. Gender differences in drug responses. Pharmacol Res 2007 55:81-95. Epub 2006 nov 6.
6. Pharmacokinetic Studies in Man. Legislative basis Directive 75/318/EEC as amended 1987: 99-107.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

7. Brøsen K. Lægemedlers elimination. I: Kampmann JP, Brøsen K, Simonsen U, red. Basal og Klinisk Farmakologi. København: FADLs Forlag A/S 2007.
8. Hutson WR, Roehrkasse RL, Wald A. Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility. *Gastroenterology* 1989;96:11-7.
9. Hamman MA, Bruce MA, Haehner-Daniels BD et al. The effect of rifampin administration on the disposition of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:114-21.
10. Paine MF, Ludington SS, Chen ML et al. Do men and women differ in proximal small intestinal CYP3A or P-glycoprotein expression? *Drug Metab Dispos* 2005;33:426-33. Epub 2004 dec 17.
11. Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS et al. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980;27:301-12.
12. Dadashzadeh S, Javadian B, Sadeghian S. The effect of gender on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil in human. *Biopharm Drug Dispos* 2006;27:329-34.
13. Rasmussen BB, Brix TH, Kyvik KO et al. The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics* 2002;12:473-8.
14. Haring C, Meise U, Humpel C et al. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99 Suppl:S38-40.
15. Thurmann PA, Haack S, Werner U et al. Tolerability of beta-blockers metabolized via cytochrome P450 2D6 is sex-dependent. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:551-3.
16. Court MH, Hao Q, Krishnaswamy S et al. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B15 pharmacogenetics: UGT2B15 D85Y genotype and gender are major determinants of oxazepam glucuronidation by human liver. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310:656-65. Epub 2004 mar 25.
17. Godfrey C, Sweeney K, Miller K et al. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1998;4:369-76.
18. Drici MD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf* 2001;5:75-85.
19. Averbuch M, Katzper M. Gender and the placebo analgesic effect in acute pain. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:287-91.
20. Casper RC, Tollefson GD, Nilsson ME. No gender differences in placebo responses of patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2001;49:158-60.
21. Moore N, Noblet C, Kreft-Jais C et al. French pharmacovigilance database system: examples of utilisation. *Therapie* 1995;50:557-62.
22. Light KP, Lovell AT, Butt H et al. Adverse effects of neuromuscular blocking agents based on yellow card reporting in the U.K.: are there differences between males and females? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:151-60.

Integrerede perspektiver på køn

Professor Harriet Bjerrum Nielsen & førsteamanuensis Jørgen Lorentzen

Universitetet i Oslo, Senter for kvinne- og kjønnsforskning

Resume

Biologiske forskelle har ingen mening i sig selv. Medicinsk forskning har ofte usynliggjort eller overdrevet betydningen af biologiske kønsforskelle, dels fordi der ikke skelnes tilstrækkeligt mellem absolutte og graderede forskelle, og dels fordi forskere har fortolket biologiske fund ud fra ureflekterede kulturelle forestillinger om køn. Mange medicinske fund, som først blev forklaret på biologisk grundlag, har senere vist sig at være socialt og kulturelt betingede. En ny og mere integreret forståelse af det gensidige udvekslingsforhold mellem biologi, kultur og erfaring er i dag begyndt at vinde frem hos biologer, medicinere og kønsforskere.

I 1949 formulerede den franske filosof og feminist *Simone de Beauvoir* et skarpt opgør med tidens fremherskende biologiske kønsdeterminisme gennem sin skelsættende tese om at »Man fødes ikke som kvinde – man bliver det« [1]. Med dette udsagn benægter *Beauvoir* ikke, at der findes genetiske og anatomiske forskelle på nyfødte piger og drenge. Hendes pointe er, at biologi ikke har nogen mening, før den fortolkes socialt og kulturelt: det er, hvad samfundet og den enkelte vælger at gøre med de biologiske anlæg, der giver disse anlæg deres betydning.

For den første organiserede kønsforskning i 1970'erne blev det også væsentligt at markere afstand til biologisk deter-

minisme, altså den forestilling at biologiske forskelle mellem kvinder og mænd virker bestemmende ind på kognitive, emotionelle og adfærdsmæssige dispositioner. Kønsforskere adopterede den amerikanske psykoanalytiker *Robert J. Stollers* begreber *sex* og *gender* for at etablere en distinktion mellem det biologiske køn (*sex*) og det psykologiske, sociale og kulturelle køn (*gender*) [2]. Med denne distinktion blev der etableret en grænse over for biologismen: kønsforskernes anliggende var ikke at diskutere biologi, men at analysere kønssystemer baseret på historiske og kulturelle forestillinger og magtforhold. Men der lå også en videnskabskritik i det: Komplex menneskelig adfærd, kulturel og eksistentiel mening og sociale uligheder og magtforhold kan ikke reduceres til at være konsekvenser af genetiske anlæg eller reproduktive funktioner.

Biologisk køn mellem usynliggørelse og overdrivelse

Nogle biologiske kønsforskelle er tilnærmet absolutte. Det gælder kønskromosomerne og kroppens reproduktive funktioner – selv om kønstesting af kvindelige idrætsudøvere, intersextilstande, kønsskifteoperationer og ny reproduktionsteknologi minder os om, at også det tilnærmet absolutte har flydende grænser [3]. Somatiske og neurobiologiske kønsforskelle er derimod af graderet karakter. Her vil forskellene inden for hvert køn ofte være større end gennemsnitsforskellen mellem kønnene. Forskellene fremkommer, fordi der ofte er større spredning i værdierne blandt mænd end blandt kvinder, eller fordi normalfordelingskurverne for hvert køn kan være en smule forskudt i forhold til hinanden (**Figur 1**).

I den medicinske og biologiske forskning har man haft en