



Mózg kobiety i inne mózgi /Dr Zbigniew Sołtys/

1. Wstęp

Ponad połowę mieszkańców naszej planety stanowią kobiety. Reszta - to na ogół mężczyźni. Nie trzeba być specjalnie spostrzegawczym, aby zorientować się, że przedstawiciele obu płci różnią się zewnętrznie. Znacznie trudniej określić, czym różnią się ich mózgi. Choć historia badań nad zróżnicowaniem płciowym mózgu liczy sobie półtora wieku, to wiele istotnych kwestii nie zostało jak na razie wyjaśnionych. Wiadomo, że obie płcie różnią się zachowaniami, zdolnościami percepcyjnymi, emocjonalnością, charakterem, sposobem postrzegania świata - takie rzeczy można łatwo wykazać przy pomocy badań psychologicznych czy socjologicznych. Dla neurobiologa natomiast istotne jest to, czy te różnice mają odzwierciedlenie w anatomii, fizjologii lub chemii mózgu. A dla wszystkich ważne jest znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy różnice te są zdeterminowane genetycznie, czy też, jak chcą niektórzy skrajni ideolodzy równouprawnienia, zależą wyłącznie od wychowania w określonym kontekście społecznym. Ważne jest także wyjaśnienie przyczyn takich zjawisk jak transseksualizm czy homoseksualizm. Czy wynikają one z predyspozycji genetycznych, czy są wynikiem zaburzeń w czasie rozwoju płodowego, i wreszcie, czy są one "wyleczalne"? Znalezienie odpowiedzi na te pytania to nie tylko kwestia zaspokojenia ciekawości naukowej, ale także stworzenie racjonalnych podstaw do dyskusji na temat praw mniejszości seksualnych.

Byłoby bardzo dobrze, gdyby nauka mogła już odpowiedzieć w sposób rzetelny i jednoznaczny na powyższe pytania. Niestety, jak na razie tak nie jest. Choć zaczyna się wyłaniać pewien obraz. Wieloletnie badania sugerowały, że mózg kobiety to wariant podstawowy, natomiast mózg heteroseksualnego mężczyzny, jak również mózgi homoseksualistów, transseksualistów etc., to modyfikacje tego podstawowego modelu. Stąd też tytuł tego artykułu. Możliwe jednak, że i ten podstawowy pogląd będzie wymagał modyfikacji, ale o tym więcej w rozdziale 6.4.

Pierwsze badania nad zróżnicowaniem płciowym mózgu podjęto już w XIX w. Pierre Paul Broca, pamiętany najbardziej z odkrycia ośrodka mowy w mózgu, ważył mózgi kobiet i mężczyzn zmarłych w paryskich szpitalach. Broca stwierdził, że mózg kobiety jest średnio 200 g lżejszy, niż mózg mężczyzny (odpowiednio 1144 i 1325 g). I to jest nadal najpewniejsza informacja odnośnie dymorfizmu w mózgu ludzkim, przynajmniej jeśli idzie o różnice anatomiczne. Współczesne badania przy pomocy obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI - Magnetic Resonance Imaging) potwierdzają, że mózgi mężczyzn są przeciętnie o 11% większe. Różnica występuje już w czasie życia płodowego (7, 8%) i wzrasta jeszcze w miarę starzenia się (do 14%) [1]. Zgodne z tym są wyniki badań stereologicznych, w których mierzono nie objętość albo ciężar mózgu, ale zliczano komórki nerwowe. Z badań Pakkenberga i Gundersena [2] wynika, że mężczyźni mają o 4 miliardy neuronów więcej w korze mózgowej (odpowiednio 23 i 19 miliardów) i ta różnica jest niezależna od wzrostu. U obu płci liczba neuronów maleje o ok. 10 % w miarę starzenia się (między 20 a 90 rokiem życia).

Wyniki badań Broki było zgodne z panującymi w XIX w. przekonaniem o niższości umysłowej kobiet. Np. Gustave Le Bon pisał, że wszyscy psychologowie, którzy badali inteligencję kobiet stwierdzali, że reprezentują one niższą formę ewolucji i są bliższe dzieciom lub dzikusom. Le Bon wprawdzie przyznawał, że istnieją wyjątki od tej reguły, ale według niego wybitnie inteligentne kobiety to osobliwości w rodzaju goryli z dwoma głowami. Mogą się zdarzyć, ale nie zmieniają ogólnej zasady [3].

W swoim czasie Le Bon był bardzo cenionym uczonym. Uważany jest jednym z twórców psychologii społecznej, a jego opublikowane w 1895 r. dzieło "Psychologia tłumu", było inspiracją dla wielu polityków (na przykład dla Adolfa Hitlera). Jeszcze i dzisiaj jest zalecane jako lektura dla osób



mających zamiar zająć się działalnością polityczną. Należy to przeczytać, choć niekoniecznie się do tego przyznawać.

Czasy się zmieniają. Dziś za dużo delikatniejsze opinie, niż te, które głosił Le Bon można się pożegnać

z uniwersytecką posadą. Przekonał się o tym Lawrence Summers, prezydent Uniwersytetu Harvarda, który w 2005 r., na konferencji poświęconej dyskryminacji kobiet naukowców stwierdził, że na akademickich wydziałach ściśle jest mało naukowców płci żeńskiej nie z powodu uwarunkowań społecznych, ale z powodu niższych wrodzonych zdolności kobiet.

Wróćmy jednak do XIX wieku. Jak mówi powiedzenie - "z faktami się nie dyskutuje". I słusznie. Ale z faktów można wyciągać błędne wnioski. I tak było w tym przypadku. Nie uwzględniono faktu, że mózg służy nie tylko do wyższych celów, jak na przykład do pisania dzieł naukowych, ale także, a nawet przede wszystkim obsługuje ruchowo i czuciowo całe ciało. A statystycznie u mężczyzn tego ciała jest nieco więcej. Jeśli więc zamiast porównywać bezpośrednio masy mózgu porównać stosunek masy mózgu do masy ciała u kobiet i mężczyzn, to różnica między płciami w znacznym stopniu zaniknie. Chociaż nie całkowicie, co nadal może stanowić pole do spekulacji. Wprowadzcie średni stosunek masy mózgu do masy ciała u obu płci wydaje się taki sam, to jednak jeśli zastąpimy masę ciała jego powierzchnią to wyliczenia wskażą na pewną przewagę mężczyzn [4]. Pamiętajmy jednak, że rozmiar nie jest najważniejszy (przynajmniej jeśli idzie o mózg). Świadczą o tym zarówno przypadki bardzo wybitnych ludzi (Gausa, Einsteina) o zupełnie przeciętnych pod względem rozmiarów mózgach [5], jak i liczne badania wykorzystujące nieinwazyjne metody obrazowania, takie jak MRI, które wykazują tylko bardzo niewielką dodatnią korelację między wielkością mózgu a inteligencją [4].

2. Determinacja płci

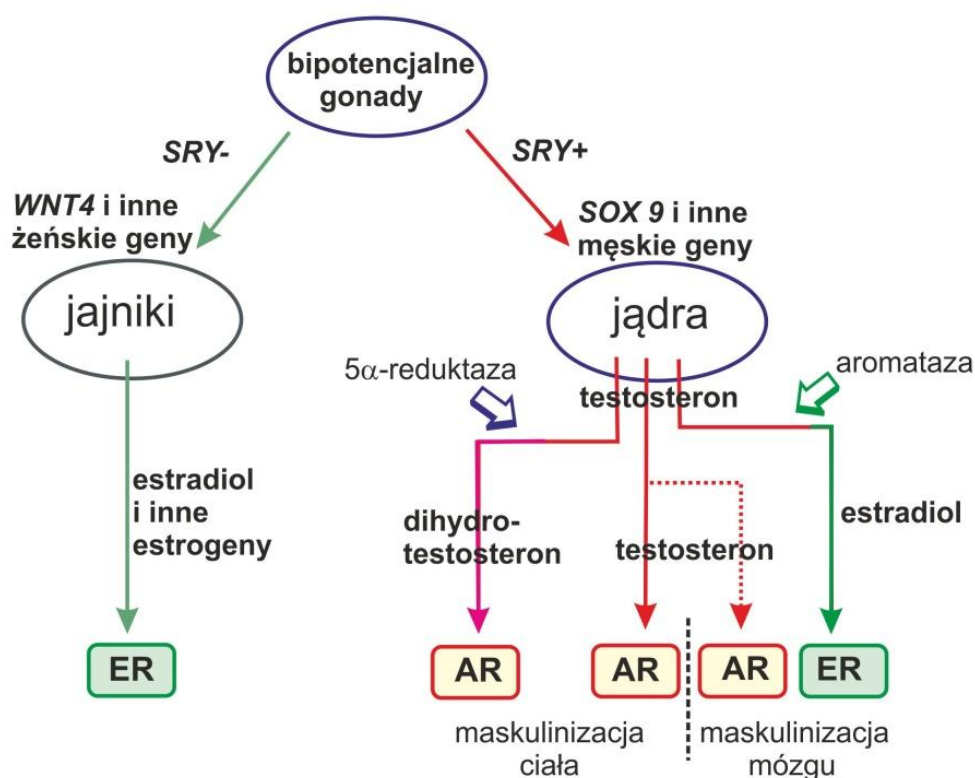
Zanim przejdziemy do omawiania różnic między mózgami żeńskimi i męskimi konieczne jest choćby skrótowne przedstawienie mechanizmów, które prowadzą do powstania dwóch płci. Większość ludzi uczy się na biologii o tym, że człowiek ma 23 pary chromosomów. 22 pary chromosomów jednakowej wielkości to tak zwane autosomy. Natomiast para 23 to chromosomy płciowe. Duży chromosom X i kilkakrotnie od niego mniejszy chromosom Y. Początkowo uważano, iż chromosom Y nie ma związku z rozwojem płciowym. Przypuszczano, że u człowieka mechanizm determinacji płci jest taki jak u muszki owocowej, u której dwa chromosomy X determinują płć żeńską, a pojedynczy chromosom X płć męską. Trzeba wielu lat badań, aby zrozumieć, że to właśnie ten niewielki chromosom Y decyduje o tym, czy z zapłodnionej komórki jajowej rozwinię się kobieta, czy mężczyzna [6].

I to nawet nie cały chromosom - ale jego niewielki fragment, zlokalizowany przy samym końcu krótszego ramienia chromosomu. Znajduje się tam gen określany jako *SRY* (Sex-determining Region Y). Obecność tego genu wystarczy, żeby z zapłodnionego jaja rozwinął się mężczyzna. Czasami zdarza się, że ten fragment zostanie usunięty z chromosomu Y i przeniesiony na chromosom X. Dziecko, które odziedziczy po ojcu taki chromosom X z dodatkowym genem *SRY* będzie się rozwijać jak mężczyzna, z męską płcią psychiczną i deklarowanym heteroseksualnym zainteresowaniem kobietami. Określa się ich jako mężczyzn z kariotypem 46,XX [7]. Są oni jednak bezpłodni - bo brakuje im genu *AZF1*, zlokalizowanego normalnie na dłuższym ramieniu chromosomu Y. Produkowane przez ten gen białko jest niezbędne do wytwarzania plemników. Tego typu zaburzenie występuje raz na około 20000 urodzin. Analogicznie, utrata genu *SRY* lub mutacje powodujące jego dysfunkcję (a opisano już kilkadziesiąt [8]) prowadzą do powstania kobiety z kariotypem XY.



Jak działa gen *SRY*? Koduje białko *SRY* (zwane też *TDF* - czyli *Testis Determining Factor* - czynnik determinujący rozwój jąder). Mała uwaga terminologiczna - gdy mówimy o ludzkich genach i białkach, to skrót piszemy dużymi literami. Skrót nazwy genu piszemy kursywą: *SRY*, a białka normalnymi literami: *SRY*. U myszy i szczurów w nazwie genu tylko pierwsza litera skrótów jest duża: *Sry* a nazwa białka jak u ludzi - *SRY*. U żab użylibyśmy małych liter zarówno dla genu i białka, z tym, że akurat w tym przypadku nie ma to zastosowania, bo gen *Sry* pojawił się stosunkowo późno w toku ewolucji, występuje tylko u torbaczy i ssaków łożyskowych [9]. Jajorodne ssaki - dziobaki - mają system determinacji płci podobny do tego, który występuje u ptaków [10].

Białko *SRY* jest czynnikiem transkrypcyjnym, uruchamiającym szereg genów które powodują przekształcenie płodowych, obojnaczych gonad w jądra (rys. 1). Bez *SRY* gonady przekształcają się w jajniki. Natomiast w wyniku działania *SRY* przekształcają się w jądra.



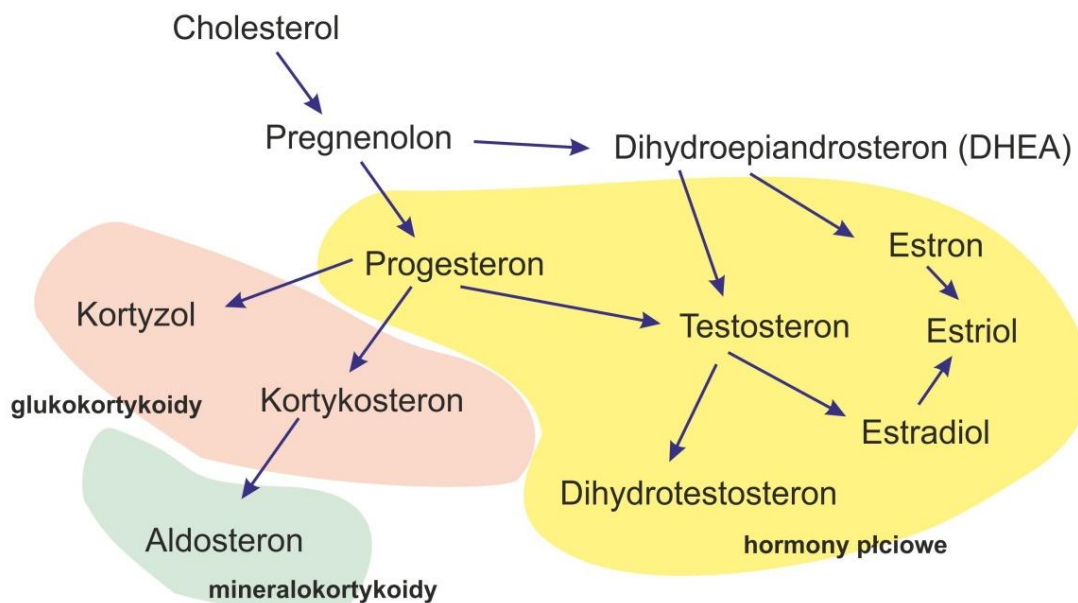
Rys. 1. Uproszczony schemat różnicowania płciowego oraz maskulinizacji mózgu i ciała u mężczyzn. AR, ER - receptory androgenowe i estrogenowe.

Płodowe jądra zaczynają wytwarzać dwa hormony. Pierwszym z nich jest substancja hamująca rozwój przewodu Müllera (*MIS* albo *AMH* - *Müllerian-duct Inhibiting Substance*, *anti-Müllerian Hormone*) produkowana przez komórki Sertoliego. Przewody Müllera to zawiązki żeńskich narządów płciowych. Pod wpływem *MIS* ulegają one degeneracji. Drugi hormon, produkowany przez komórki Leydiga, to doskonale znany testosteron.

Testosteron jest hormonem sterydowym. Jest najbardziej znanym androgenem, czyli męskim hormonem płciowym, choć występuje również u kobiet - niewielkie ilości tego hormonu wytwarzane są przez korę nadnerczy. Prekursorem do syntezy testosteronu jest cholesterol. Jak widać na rys.2. testosteron może powstawać kilkoma różnymi drogami - z progesteronu (żeńskiego hormonu płciowego), lub z dihydroepiandrosteronu (*DHEA*) - reklamowanego ostatnio, jako cudowny lek



hamujący rzekomo procesy starzenia się. Z kolei testosteron może być redukowany do dihydrotestosteronu (DHT, androgenu kilkakrotnie silniejszego od testosteronu) lub aromatyzowany do estradiolu (najpowszechniejszego estrogenu, czyli żeńskiego hormonu płciowego.)



Rys. 2. Synteza hormonów sterydowych. Pominięto niektóre etapy pośrednie.

Testosteron i dihydrotestosteron odpowiedzialne są za wykształcenie męskich organów płciowych. Naturalnym więc jest podejrzenie, że także takie cechy jak orientacja seksualna i poczucie tożsamości płciowej mogą mieć związek z działaniem androgenów. Niewątpliwie są to cechy zależne od mózgu. Pozostaje jednak pytanie - w jakim stopniu te różnice wynikają z działania testosteronu na rozwijający się mózg?

3. Półkule mózgowe

W latach 70-tych ubiegłego wieku temat różnic między mózgami żeńskimi i męskimi powrócił na łamy czasopism naukowych. Różni autorzy twierdzili, że kobiety mają większe ciało modzelowate, gęściej upakowane neurony w korze, większy ośrodek Broki. Mężczyźni mieli mieć głębszą bruzdę Sylwiusza i większą powierzchnię płaszczyzny skroniowej (planum temporale - obszar związany z rozumieniem mowy i percepcją muzyki). Różnice między płciami miałyby też dotyczyć specjalizacji funkcjonalnej półkul. Kilka odkryć dokonanych w tym okresie weszło do kanonu literatury popularnonaukowej, choć zwykle wnioski wyciągane były na podstawie bardzo skąpego materiału a dokładniejsze badania przynosiły sprzeczne wyniki.

3.1. Specjalizacja funkcjonalna półkul

Wspomniany na początku artykułu Pierre Paul Broca znany jest przede wszystkim z odkrycia jednego z ośrodków mowy w mózgu. Jest to ośrodek ruchowy mowy odpowiedzialny za te wszystkie



ruchy mięśni, które potrzebne są do wytwarzania słów. Na cześć odkrywcy nosi on nazwę ośrodka Broki.

Odkrycie stało się możliwe dzięki badaniu mózgow pacjentów cierpiących na afazję, czyli takich, którzy utracili zdolność mowy. Pierwszy z jego pacjentów, przezywany Tan od jednego słowa, które był w stanie wymówić, zmarł w 1861 r. Badania jego mózgu wykazały poważne uszkodzenia zlokalizowane w środkowej i tylnej części zakrętu czołowego dolnego. Jeden przypadek oczywiście niczego nie dowodził, ale identycznie zlokalizowane uszkodzenia Broca znalazł także w mózgu kolejnego pacjenta z afazją. Co najważniejsze, te uszkodzenia znajdowały się tylko po lewej stronie mózgu.

Kolejne badania potwierdziły, że u większości ludzi podstawowe ośrodki mowy (oprócz ośrodka Broki mamy jeszcze ośrodek słuchowy mowy, odkryty kilka lat później przez Carla Wernicke) zlokalizowane są w lewej półkuli mózgu. Nie należy przez to rozumieć, że tylko lewa półkula i tylko te dwa ośrodki mają związek z mową, w rzeczywistości słyszenie mowy i mowie angażują znacznie większe części mózgu, w tym także prawą półkulę. Wydaje się, że odgrywa ona istotną rolę w sprawach związanych z akcentem i intonacją, z rozumieniem przenośni, wyczuwaniem sarkazmu etc. [11].

Specjalizacja funkcjonalna półkul, inaczej lateralizacja, jest najwyraźniejsza w przypadku mowy, ale dotyczy prawie wszystkich funkcji mózgu. Orientacja przestrzenna i percepcja wzrokowa to funkcje, w których dominuje prawa półkula. Podobnie jest z emocjami, choć w tym przypadku wydaje się, że może to też zależeć od rodzaju emocji. Lewa półkula może mieć związek z emocjami pozytywnymi, prawa z negatywnymi [12].

Już pod koniec XIX wieku sir James Crichton-Browne, jeden z pionierów nowoczesnej psychiatrii, wysunął hipotezę, że kobiety mają bardziej symetryczne mózgi niż mężczyźni [13]. Trzeba było jednak czekać aż do ostatnich lat XX wieku, aby znaleźć eksperymentalne potwierdzenie takiej możliwości. Stało się to możliwe dzięki takim metodom jak pozytonowa tomografia komputerowa (PET - Positron Emission Tomography) i funkcjonalne obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (fMRI - functional Magnetic Resonance Imaging). Obie metody wykorzystują zjawisko zwane sprzężeniem nerwowo-naczyniowym polegające na tym, że w tych częściach mózgu, które w danym momencie intensywnie pracują występuje zwiększony przepływ krwi i większe pobieranie tlenu przez tkankę nerwową. W tomografii pozytonowej rejestruje się promieniowanie gamma powstające przy anihilacji pozytonów. Pozytony powstają w wyniku rozpadu promieniotwórczego krótkotrwałych izotopów (np. węgla lub tlenu) podawanych do krwiobiegu. Tam gdzie występuje zwiększony przepływ krwi częściej też dochodzi do rozpadów promieniotwórczych. Z kolei fMRI opiera się na różnicach we właściwościach magnetycznych utlenionej i nieutlenionej hemoglobiny.

Eksperymenty z użyciem obrazowania polegają na tym, że porównuje się skany mózgu w czasie spoczynku ze skanami uzyskiwanymi w czasie aktywności. Różnica między takimi obrazami pozwala znaleźć te miejsca w mózgu, których aktywność w czasie wykonywania danej czynności albo podczas percepcji różnych bodźców była inna niż w czasie spoczynku.

Piętnaście lat temu opublikowano wyniki pierwszych badań, przeprowadzonych na Uniwersytecie Yale, w których właśnie przy pomocy fMRI próbowano sprawdzić, czy kobiety rzeczywiście mają mniej zlateralizowane mózgi [14]. Uczestnicy eksperymentu mieli określić, czy prezentowane na ekranie bezsensowne ciągi słów się ze sobą rymują, czy nie. Zadanie wymaga zarówno zaangażowania układu wzrokowego (do przeczytania słów), jak i słuchowego (do wyobrażenia sobie ich brzmienia). U mężczyzn wzrost aktywności był silnie zlateralizowany, obejmował lewy dolny zakręt czołowy, natomiast u kobiet reakcja występowała po obu stronach mózgu. Późniejsze badania nad innymi zadaniami związanymi z funkcjami językowymi w większości potwierdzają te pierwsze obserwacje, chociaż znane są również badania, w których nie znaleziono różnic w lateralizacji między płciami [15], albo nawet stwierdzano silniejszą lateralizację u kobiet i mniejszą u mężczyzn [16].





Większość badań przemawia jednak za różnicami płciowymi w lateralizacji mózgu, choć czasami efekty mogą być bardzo subtelne. Laura Castro-Schilo i Daniel W. Kee z Uniwersytetów w Davis i Fullerton (Kalifornia) przedstawili ostatnio wyniki badań nad lateralizacją i inteligencją emocjonalną [17]. Inteligencja emocjonalna (w skrócie określana jako EQ albo EI - Emotional Intelligence Quotient) to zdolność rozumienia własnych i cudzych stanów emocjonalnych oraz umiejętność radzenia sobie z nimi. Uczestnikom mierzono inteligencję emocjonalną oraz badano stopień dominacji prawej półkuli w rozpoznawaniu emocjonalnego wyrazu twarzy prezentowanych na zdjęciach. U uczestników obu płci zarówno EI, jak dominacja prawej półkuli była na takim samym poziomie. Okazało się jednak, że u mężczyzn z wyższym EI prawa półkula bardziej dominuje w rozpoznawaniu wyrazu twarzy. Natomiast u kobiet taka zależność między analizowanymi cechami nie występowała.

3.2. Zagęszczenie komórek w korze mózgowej

Kilkanaście lat temu duże zainteresowanie mediów wzbudziły badania Sandry Witelson i jej współpracowników z Uniwersytetu McMastera w Hamilton (Kanada) [18]. Można było przeczytać, nawet w codziennej prasie, że kobiety mają gęściej upakowane neurony w korze mózgowej. Ponieważ badany był obszar w tylnej części płata skroniowego, czyli ten, w którym zlokalizowany jest słuchowy ośrodek mowy spekulowano, że taka różnica może tłumaczyć większe zdolności językowe kobiet. Znacznie rzadziej można było znaleźć informacje, że autorzy wykryli statystycznie istotne różnice tylko w 2 z sześciu warstw kory mózgowej, w warstwie 2 i 4. W dodatku przedmiotem analizy było zaledwie 9 mózgow: 5 kobiecych i 4 męskie. To zmusza do pewnej ostrożności w interpretacji tych wyników, a w szczególności do ich uogólniania na cały mózg. Rzeczywiście, opublikowane kilka lat później wyniki badań szwajcarsko-amerykańskiego zespołu sugerują zupełnie inny obraz [19]. Badano grubość kory, liczbę komórek i ich zagęszczenie w 86 punktach w lewej i prawej półkuli. Uzyskane wyniki zupełnie nie potwierdziły poglądu o większym zagęszczeniu komórek w kobiecych mózgow. W 70 obszarach zaobserwowano większe zagęszczenie neuronów u mężczyzn. Tylko w dwóch obszarach zagęszczenie komórek było większe u kobiet, a w 14 nie było różnic między płciowymi.

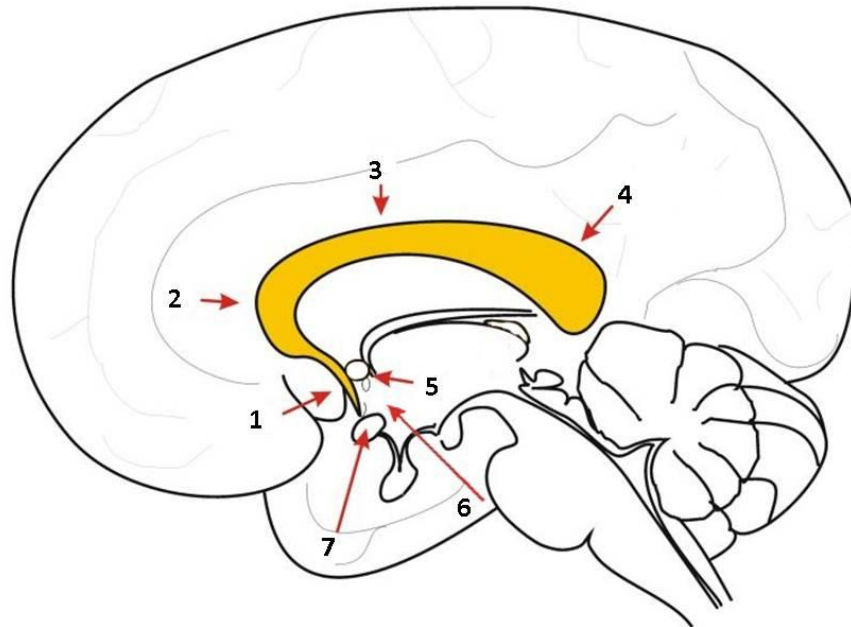
Zliczanie pod mikroskopem komórek i ocena ich zagęszczenia w tkance nerwowej jest bardzo czasochłonnym zajęciem, w dodatku istnieje wiele czynników, które mogą wpływać na uzyskane wyniki. Z jednej strony możliwa jest duża zmienność indywidualna - na liczbę komórek nerwowych może mieć wpływ wiek, stan zdrowia, dieta, stress etc. Z drugiej strony - podczas preparowania tkanki dochodzi do jej pewnego obkurczenia, i ten proces też może przebiegać różnie w poszczególnych próbkach. Stąd trudno o uzyskanie odpowiednio dużej, homogennej pod każdym względem z wyjątkiem płci ilości materiału do badań. Jak na razie nie da się zastąpić liczenia komórek pod mikroskopem metodami obrazowania, które pozwoliłyby na szybkie uzyskanie dużej ilości materiału. Rozdzielczość obrazów uzyskiwanych przy pomocy współczesnych skanerów MRI jest o wiele za mała, żeby można było wykorzystać takie techniki do sprawdzenia obserwacji Sandry Witelson.

3.3. Ciało modzelowate

Nadzieja na to, że wykorzystanie nawet bardzo czułych skanerów MRI pozwoli z czasem na rozwiązanie problemu też może okazać się bezpodstawna. Przykładem mogą tu badania różnic w wielkości ciała modzelowatego u kobiet i mężczyzn. Ciało modzelowate, czyli spoidło wielkie to struktura zbudowana z aksonów komórek nerwowych biegnących między półkulami mózgu. Dzięki niej półkule mogą wymieniać między sobą informacje i mózg może pracować, jako jedna całość. Jest to struktura ewolucyjnie nowa, pojawiła się dopiero u ssaków łżyskowych. U człowieka zawiera



około 200 mln włókien. Na przekroju strzałkowym mózgu, między półkulami, ciało modzelowate ma powierzchnię kilku centymetrów kwadratowych (rys. 3). Wydawałoby się, że mierząc tak dużą strukturę powinno się bez problemu uzyskać miarodajne wyniki.



Rys. 3. Sylwetka ciała modzelowatego (spoidła wielkiego) na przekroju między półkulami. 1, 2, 3 i 4 - dziób, kolano, trzon i płatek spoidła wielkiego, 5 - spoidło przednie, 6 - przednie podwzgórze, 7 - skrzyżowanie wzrokowe.

W 1982 r. Ralph L. Holloway - antropolog z Uniwersytetu Columbia, specjalizujący się w ewolucji mózgu i jego studentka, Christine de Lacoste-Utamsing opublikowali pracę, w której stwierdzali, że ciało modzelowate w tylnej części (tak zwany płatek albo splenium) jest u kobiet znacząco większe niż u mężczyzn [20]. I znowu, jak w wielu tego typu badaniach, wnioski oparte były na analizie bardzo niewielkiej liczby mózgow: 9 męskich i 5 kobiecych.

W ciągu minionych 30 lat ukazało się kilkadziesiąt publikacji, poświęconych problemowi zróżnicowania płciowego spoidła. Początkowo opierano się na badaniach mózgow pochodzących od zmarłych osób, później zaczęto wykorzystywać także coraz większe kolekcje skanów uzyskanych przy pomocy MRI.

Badacze z Uniwersytetu w Filadelfii wykorzystali bazę skanów gromadzoną przez Schizophrenia Center (skany prawie 200 mózgow) i stwierdzili, że kobiety mają większy płatek, a mężczyźni kolano spoidła. U kobiet płatek powiększał się z wiekiem, a u mężczyzn powierzchnia kolana malała [21]. Ale kilka lat później zespół z Los Angeles, stosując nieco inny sposób pomiaru i wykorzystując inną kolekcję skanów wykazał, że bezwzględna grubość ciała modzelowatego jest znacząco większa u mężczyzn w kilku rejonach, zwłaszcza w części przedniej, natomiast przy wielkościach względnych (czyli po uwzględnieniu różnic w wielkości mózgow męskich i kobiecych) różnice między mózgami męskimi i żeńskimi zanikały. Przy żadnym z obu sposobów pomiaru nie stwierdzono, żeby jakkolwiek część ciała modzelowatego u kobiet była większa niż u mężczyzn [22].



Jak widać nawet zastosowanie rozwiniętych metod analizy nie daje gwarancji uzyskania jednoznacznych wyników. Na pewno przyczynia się do tego ogromne zróżnicowanie mózgow ludzkich, wynikających przecież nie tylko z różnic płciowych, ale i z genetycznych, a także z tych wszystkich wydarzeń, które przytrafiły się człowiekowi przez całe życie. Nawet doświadczenia prowadzone na zwierzętach pokazują, że bardzo niewielkie różnice w ich traktowaniu mogą znacząco wpływać na wielkość poszczególnych struktur.

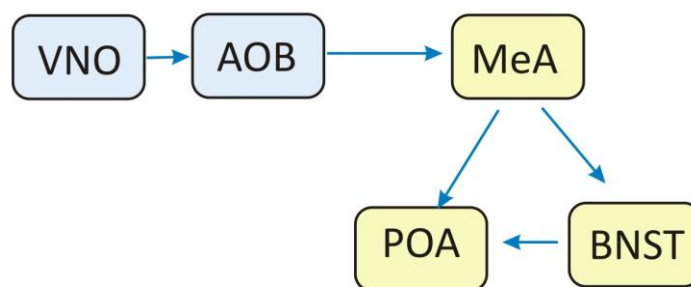
U szczurów samce mają większe ciało modzelowate niż samice, i to zarówno w wymiarach bezwzględnych, jak i po uwzględnieniu różnic w wielkości mózgu (podobnie jak ludzie, szczurze samce też mają większe mózgi). Albert Berrebi i jego koledzy z Uniwersytetu w Storrs (Connecticut) wykazali, że te różnice zależą od bardzo wielu czynników [23]. W omawianej pracy badali wpływ handlingu na wielkość spoidła. Noworodki były podzielone na dwie grupy. Szczury z pierwszej grupy były pozostawione z matkami, i nie przeszkadzano im w żaden sposób aż do osiągnięcia dojrzałości (czyli do 21 dnia życia). Szczury z drugiej grupy były codziennie wyjmowane z klatki i umieszczane na 3 minuty w pojemniku z trocinami. Takie manipulacje, które polegają na braniu zwierząt do ręki, głaskaniu, przenoszeniu z miejsca na miejsce etc. określa się właśnie mianem handlingu. Zaobserwowano, że takie postępowanie znacząco zwiększyło różnice w wielkości spoidła między samcami i samicami. Skoro nawet tak subtelne różnice w sposobie traktowania obu grup zwierząt miały wyraźny wpływ na wielkość badanej struktury to trudno się dziwić, że przy tak heterogennym materiale, jakim są mózgi ludzkie trudno uzyskać jednoznaczne wyniki.

4. Podwzgórze

Zostawmy na razie człowieka i zainteresujmy się gryzoniami. Oczywiście mózgi szczurów i myszy różnią się dość znacznie od mózgow ludzkich, (choć nie tak bardzo, jak zwolennicy wyjątkowości człowieka by sobie życzyli), więc wnioskowanie o mózgu ludzkim na podstawie badań na zwierzętach musi być wykonywane z dużą ostrożnością. Ale gryzonie mają wielką zaletę - można zgromadzić dowolną liczbę mózgow zwierząt w identycznym wieku i hodowanych w identycznych warunkach, a także dość jednorodnych genetycznie, bo do badań na ogół nie używa się szczurów łapanych w piwnicach, tylko specjalnie wyselekcjonowane, hodowlane szczepy zwierząt. Uzyskanie tak jednorodnego materiału z mózgow ludzkich jest praktycznie niemożliwe. Używając gryzoni łatwo jest zebrać materiał, w którym badane grupy różniłyby się tylko jedną cechą - płcią.

W 1978 r. Roger Gorski i jego zespół z Uniwersytetu Kalifornijskiego w Los Angeles wykryli w podwzgórzu ośrodek, który u samców jest ponad dwukrotnie większy niż u samic [24]. Został on nazwany SDN-POA - seksualnie zróżnicowane jądro pola przedwzrokowego (Sexual Dimorphic Nucleus of the Pre-Optic Area). Później wykryto jeszcze kilka innych ośrodków odznaczających się podobnym dymorfizmem (jądro łożyskowe prążka krańcowego, tylnogrzbietowa część przyśrodkowego jądra migdałowatego). Prawdopodobnie ośrodki te wspólnie tworzą układ odpowiedzialny za przetwarzanie informacji dostarczanych przez cząsteczki wykorzystywane w komunikacji chemicznej - czyli feromony. Istnieje wiele rodzajów feromonów, największe zainteresowanie budzą te, które wykorzystywane są do komunikacji płciowej. Przy pomocy feromonów samice sygnalizują gotowość seksualną, informacja niesiona przez samcze feromony może mieć wpływ na ocenę atrakcyjności samców [25]. Za wykrywanie tych cząsteczek odpowiedzialny jest organ lemieszowo-nosowy (VMO - Vomeronasal Organ, organ Jacobsona) - niewielki narząd czuciowy znajdujący się w jamie nosowej. Informacje z tego narządu przekazywane są przez nerw krańcowy do dodatkowej opuszki węchowej, a stąd do właśnie do podwzgórza i jąder migdałowatych (rys. 4).





Rys. 4. Schemat powiązań między ośrodkami przetwarzającymi informacje dostarczane przez narząd lemieszowo-nosowy (VNO - Vomeronasal Organ). AOB - dodatkowa opuszka węchowa (Accessory Olfactory Bulb); MeA - przyśrodkowe jądro migdałowe (Medial Amygdala). BNST - jądro łożyskowe prążka krańcowego (Bed Nucleus of Stria Terminalis). POA - pole przedwzrokowe podwzgórza (Preoptic Area). Układ ten odpowiada między innymi za rozpoznawanie chemicznych sygnałów seksualnych i wywoływanie podniecenia. BNST, tylnogrzbietowe przyśrodkowe jądro migdałowe (MeAPD), oraz zlokalizowane w polu przedwzrokowym jądro seksualnie zróżnicowane (SDN-POA) charakteryzują się silnym dymorfizmem. U samców szczura są około dwukrotnie większe niż u samic.

O ile związek całego tego układu z zachowaniami seksualnymi nie budzi wątpliwości, to nie jest całkowicie jasne, jakie są funkcje samego SDN-POA. Z jednej strony wydaje się, że wielkość tego ośrodka u samców jest skorelowana z intensywnością zachowań samczych. Samce szczurów szczepu Noble mają większe SDN-POA (o około 30% w porównaniu z najczęściej wykorzystywanymi szczurami szczepu Wistar) i wykazują znacznie bardziej intensywne zachowania seksualne niż samce innych szczepów [26]. Z kolei eksperymentalne zmniejszenie SDN-POA (można to osiągnąć traktując zwierzęta w okresie perinatalnym związkiem o nazwie ATD (inhibitor aromatazy - jaki jest mechanizm tego działania będzie wyjaśnione dalej) powoduje zmniejszenie intensywności zachowań męskich [27]. Można byłoby się spodziewać, że zniszczenie tego ośrodka spowoduje zanik albo przynajmniej poważne nieprawidłowości w zachowaniach płciowych samców. Arendash i Gorski [28] niszczyli SDN-POA przy pomocy elektrod wprowadzonych do mózgu. Wbrew oczekiwaniom nie zaobserwowano żadnych zmian w zachowaniach seksualnych badanych zwierząt. Dopiero późniejsze badania wyjaśniły, przynajmniej częściowo, ten paradoks. Okazało się, że zniszczenie SDN-POA powoduje zauważalne efekty pod warunkiem, że operowane szczury nie miały wcześniejszych doświadczeń seksualnych [29]. Może to sugerować, że SDN-POA odgrywa istotną rolę w rozpoczynaniu życia płciowego u szczurów, a później zachowanie to staje się niezależne od tego ośrodka.

Odkrycie SDN-POA u gryzoni oczywiście skłoniło badaczy do poszukiwania analogicznych ośrodków w mózgu ludzkim. Tu jednak spotkaliśmy się z pewnym nadmiarem. U człowieka w rejonie przedniego podwzgórza mamy 4 pary jąder, które mogą być odpowiednikiem szczurzego SDN-POA. Są to śródmiąższowe jądra przedniego podwzgórza nr 1, 2, 3 i 4 (INAH-1,2,3 i 4 - Interstitial Nuclei of Anterior Hypothalamus). Jak dotąd nie udało się jednoznacznie ustalić, które z tych jąder wykazuje dymorfizm. A nawet gorzej - mamy sprzeczne dane. Z badań prowadzonych w Holenderskim Instytucie Badań Mózgu wynikało, że to jądro nr 1 odznacza się dymorfizmem płciowym [30]. Jądro to wykazywało także liczne podobieństwa neurochemiczne do szczurzego SDN-POA, co przemawiało za tym, że jest ono jego ludzkim odpowiednikiem [31]. Jednakże badania prowadzone w USA przez grupę Gorskiego wskazały na jądra nr 2 i 3 [32] jako te odznaczające się dymorfizmem płciowym. Te wyniki zostały częściowo potwierdzone przez inną grupę amerykańskich badaczy. William Byne



i wsp. wykazali dymorfizm w INAH3, natomiast nie stwierdzili różnic płciowych w pozostałych jądrach śródmiażdżowych [33].

Oczywiście trudno przypuszczać, żeby te różnice wynikały z odmienności w budowie mózgow między Europejczykami i Amerykanami. Ilustrują one raczej trudności w badaniach mózgu ludzkiego. Oprócz wspomnianych wcześniej problemów wynikających z różnic indywidualnych, dodatkowym czynnikiem jest to, że w obrębie podwzgórza jest dość trudno precyzyjnie określić granice jąder - są to po prostu rejony o nieco większym zagęszczeniu komórek niż otoczenie, a w takim przypadku wyznaczanie granic podczas mikroskopowych obserwacji jest sprawą nieco subiektywną.

5. Testosteron i mózg

Wieloletnie badania wykazały, że kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za kształtowanie się płciowości mózgu jest testosteron, i decyduje o tym działanie tego hormonu głównie w okresie prenatalnym i w krótkim czasie po urodzeniu. Jądra męskich płodów wytwarzają bardzo dużo testosteronu w środkowym okresie ciąży, potem produkcja tego hormonu spada, ale po porodzie następuje kolejny, krótkotrwały wzrost wydzielania. Potem następuje jeszcze jeden okres wzrostu, trwający do około 200 dnia życia, a później wytwarzanie hormonu zanika na blisko na 10 lat [34]. Te dane czasowe dotyczą oczywiście człowieka, ale i u innych ssaków poziom testosteronu przed urodzeniem i w okresie okołoporodowym, (czyli pre- i perinatalnym) jest bardzo wysoki.

Poznanie roli testosteronu w kształtowaniu się zachowań seksualnych to w dużym stopniu zasługa Güntera Dörnera i jego współpracowników [35]. To właśnie Dörner, w latach 1962-1997 dyrektor Instytutu Eksperymentalnej Endokrynologii w Berlinie, rozpoczął wieloletnie, systematyczne badania w tej dziedzinie, czego wynikiem było ponad 400 publikacji poświęconych różnym aspektom biologii płci.

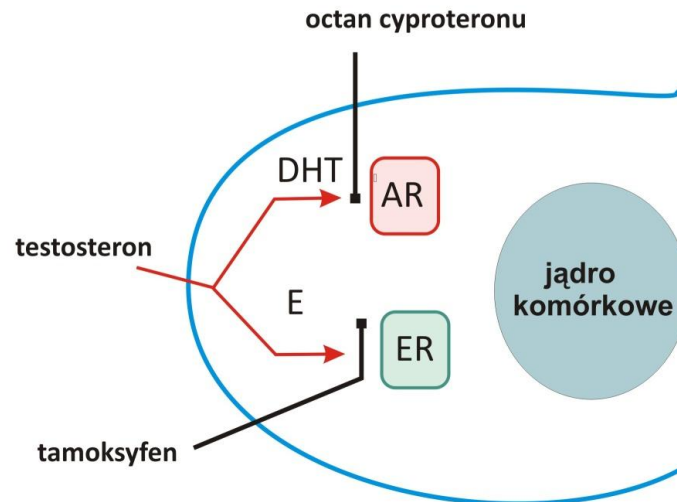
Pierwsze prace nad rolą testosteronu opierały się na dość prymitywnych metodach - podawaniu ciężarnym samicom lub noworodkom żeńskim androgenów lub na kastracji noworodków męskich. Oczywiście doświadczenia przeprowadzane były zazwyczaj na szczurach. Noworodki płci męskiej były kastrowane w pierwszym dniu po urodzeniu. Okazało się, że taka wczesna kastracja prowadzi do demaskulinizacji zachowań. Takie szczury po osiągnięciu dojrzałości zaczynały wykazywać typowy dla samic behavior. Podawanie dorosłym samcom testosteronu nie zmieniało tego stanu, co dowodziło, że istotny dla kształtowania się zachowań był wczesny okres rozwoju. Natomiast poddawanie płodów lub noworodków żeńskich działaniu testosteronu wywoływało u nich po osiągnięciu dojrzałości zachowania typowe dla samców.

Z czasem pojawiły się nowe metody pozwalające na hamowanie działania hormonów. Można na przykład stosować antagonisty receptorów, czyli związki przyłączające się do receptorów i blokujące ich normalne działanie. Pozwoliło to na wyjaśnienie pewnego paradoksu zaobserwowanego przy okazji eksperymentów. Skutki neonatalnej kastracji można było cofnąć podając zwierzętom testosteron. Miało to wpływ zarówno na maskulinizację ciała jak i na wytworzenie się męskich zachowań. Ale dihydrotestosteron, androgen silniejszy od testosteronu, chociaż miał wpływ na rozwój zewnętrznych cech płciowych, nie cofał zmian w zachowaniu wywoływanych przez kastrację. Behawioralne skutki kastracji można było natomiast cofnąć stosując domózgowe iniekcje estradiolu, żeńskiego hormonu płciowego.

W jednym z eksperymentów grupa Gorskiego podawała szczurom w okresie ciąży lub zaraz po urodzeniu antagonisty receptorów dla hormonów płciowych (rys. 5). Potraktowanie octanem cyproteronu (antagonista receptorów androgenonowych) powodowało u samców niedorozwój męskich cech płciowych. Ale SDN-POA miało typowo samcze rozmiary. Natomiast po tamoksyfenie (antagonista receptorów estrogenowych) SDN-POA miało rozmiary takie jak u samic [36].



Paradoksalnie więc okazało się, że aby spowodować maskulinizację mózgu testosteron musi być przekształcony przez aromatazę do estradiolu, czyli żeńskiego hormonu płciowego [37].



Rys. 5. Schemat doświadczenia Dohlera i wsp. [36]. AR, ER - wewnątrzkomórkowe receptory androgenowe i estrogenowe. Po przyłączeniu odpowiedniego liganda - testosteronu lub dihydrotestosteronu w przypadku receptorów androgenowych, lub estradiolu w przypadku receptorów estrogenowych receptory te regulują ekspresję odpowiednich genów. Podanie tamoksyfenu (antagonista receptorów estrogenowych) ciężarnym samicom nie wpłynęło na rozwój zewnętrznych cech płciowych u ich męskiego potomstwa, ale spowodowało zmniejszenie rozmiarów SDN-POA. Octan cyproteronu (antagonista receptorów androgenowych) hamował rozwój męskich cech płciowych, ale SDN-POA miało typowe dla samców rozmiary.

Wpływ estradiolu na wielkość SDN-POA ma prawdopodobnie związek ze zjawiskiem zwanym zaprogramowaną śmiercią komórek. W czasie rozwoju systemu nerwowego powstaje nadmiar wszystkich elementów - nadmiar komórek, nadmiar aksonów i dendrytów, nadmiar połączeń synaptycznych. W miarę dojrzewania ten nadmiar jest stopniowo redukowany. Część niepotrzebnych komórek nerwowych ulega eliminacji - pod wpływem odpowiednich sygnałów uruchomiane zostają w komórce procesy prowadzące do apoptozy - samobójczej śmierci komórki. To ile komórek umrze zależy między innymi od różnych czynników wzrostowych i hormonów, działających na rozwijające się tkanki. Niektóre z nich mogą stymulować apoptozę, inne mogą hamować ten proces. Niedawno opublikowane wyniki badań Tsukahary i wsp. dowodzą, że u samców w SDN-POA jest wyższy poziom białka Bcl-2 niż białka Bax, a u samic odwrotnie [38]. Obydwa białka mają związek z apoptozą, z tym, że jest to związek antagonistyczny. Bcl-2 hamuje apoptozę, a Bax pobudza. Estradiol, przynajmniej w niektórych tkankach, może hamować apoptozę. Szereg badań wskazuje na to, że estradiol podnosi poziom anty-apoptotycznego białka Bcl-2 w neuronach podwzgórza [38,39].

Pozostaje sprawą otwartą, czy u wszystkich ssaków maskulinizacja mózgu wymaga przekształcenia testosteronu do estradiolu. Zastosowanie inhibitorów aromatazy (takich jak wspomniany wyżej ATD) powoduje u szczura zanik męskich zachowań. Ale na przykład u chomika zastosowanie inhibitora aromatazy nie powoduje żadnych zmian samczego behawioru [37]. Także badania na małpach nie dają jednoznacznych wyników [37], a ze zrozumiałych względów nie można przeprowadzać eksperymentów na ludziach. Dla naszego problemu nie jest jednak istotne to,

czy testosteron działa na mózg bezpośrednio, przez receptory androgenowe, czy też po aromatyzacji do estradiolu. Istotne jest to, że bez testosteronu w mózgu nie rozwijają się prawidłowo ośrodki odpowiedzialne za zachowania męskie.

6. Homoseksualizm

Zastanawiając się nad mechanizmami odpowiedzialnymi za zróżnicowanie płciowe mózgu nie sposób uniknąć kwestii powstawania odstępstw od podstawowego, dwupłciowego modelu. Mamy przecież ludzi, których poczucie tożsamości płciowej nie zgadza się z ich płcią biologiczną (transseksualistów), i takich, których orientacja płciowa skierowana jest na tą samą płć (homoseksualistów). Jak na razie, najczęściej wiadomo na temat mechanizmów powstania homoseksualizmu męskiego, choć i w tej sprawie podstawowe kwestie nie zostały jeszcze wyjaśnione.

6.1 Hipoteza prenatalnego testosteronu

Poszukiwanie analogów SDN-POA w mózgu ludzkim ma jeszcze jeden cel. Otóż stwarza możliwość sprawdzenia hipotezy, które zaczęła się kształtować jeszcze w latach 60-tych, głównie w oparciu o wieloletnie badania Güntera Dörnera i jego współpracowników [35,40]. Zgodnie z hipotezą prenatalnego testosteronu zbyt niski poziom tego hormonu w okresie życia płodowego u męskich płodów lub zbyt wysoki u żeńskich prowadzi do wykształcenia się orientacji homoseksualnej u dorosłych osobników. U przyszłych mężczyzn testosteron jest produkowany w dużej ilości przez płodowe jądra, ale niewielka ilość tego hormonu wytwarzana jest również o obu płci przez korę nadnerczy.

Odkrycie SDN-POA, ośrodka, którego wielkość zależy pośrednio lub bezpośrednio od poziomu testosteronu, stworzyło idealną okazję do sprawdzenia powyższej hipotezy. Jeśli ta teoria byłaby słuszna to należałoby oczekiwać, że homoseksualni mężczyźni będą mieli małe SDN, tak jak kobiety, natomiast u homoseksualnych kobiet ośrodek ten powinien mieć męskie rozmiary.

Próbie sprawdzenia tej hipotezy podjął Simon LeVay - neurobiolog pracujący wówczas w Instytucie Salka w San Diego, autor wielu znaczących publikacji dotyczących budowy i rozwoju systemu wzrokowego. Wyniki jego badań opublikował prestiżowy tygodnik *Science* i ta publikacja stała jedną z najbardziej znanych i najczęściej cytowanych prac w tej dziedzinie [41]. LeVay badał wielkość INAH-3 u kobiet, oraz homo- i heteroseksualnych mężczyzn (nie udało mu się zdobyć mózgow homoseksualnych kobiet, więc układ eksperymentalny był trochę niekompletny). Pomiar wydawały się potwierdzać hipotezę - homoseksualni mężczyźni mieli INAH o rozmiarach zbliżonych do tych, które występowały w mózgach kobiecych. Badania LeVaya miały jednak bardzo poważną wadę - liczba przebadanych mózgow była bardzo niewielka - w sumie 41 osób, w dodatku w różnym wieku i zmarłych z różnych powodów (część na AIDS). Nie jest więc zaskakujące, że analogiczne badania prowadzone w Holenderskim Instytucie Badań Mózgu przyniosły odmienne wyniki. Dick Swaab i Michel Hofman wykorzystując inną, choć też niezbyt liczną kolekcję mózgow, nie stwierdzili różnic między homo- i heteroseksualnymi mózgami w żadnym z jąder śródmiaższowych [42]. Ale za to zaobserwowali coś, czego się nikt wcześniej nie spodziewał. Okazało się, że w mózgach homoseksualistów znacznie większe rozmiary ma jądro nadskrzyżowaniowe (SCN - suprachiasmatic nucleus). To niewielkie jądro, znajdujące się nad skrzyżowaniem wzrokowym, odgrywa ważną rolę w regulacji rytmów okołodobowych, to właśnie jemu zawdzięczamy zdolność do zachowania rytmu dobowego nawet w całkowitej ciemności. Połączenia z siatkówką pozwalają na synchronizację wewnętrznych rytmów z zmianami oświetlenia. Jednak nigdy wcześniej nie wiązano tego jądra z orientacją seksualną.



Warto w tym kontekście wspomnieć o badaniach Julii Bakker i jej współpracowników z Uniwersytetu w Rotterdamie [43,44]. Szczurzym noworodkom implantowano podskórną silastikową kapsułkę uwalniającą ATD przez 21 dni życia (czyli aż do osiągnięcia przez szczury dojrzałości). Pierwsze obserwacje były zgodne z oczekiwaniami - szczury wykazywały zmniejszone zainteresowanie płcią przeciwną. Ale najciekawsze były badania, w których analizowano preferencje seksualne szczurów w zależności od pory dnia. A ściślej mówiąc - od pory nocy - bo gryzonie te wykazują większą aktywność właśnie nocą, dzień jest dla nich porą odpoczynku. Otóż w początkowych godzinach nocnych szczury traktowane ATD wykazywały wyraźne preferencje do innych samców. Dopiero pod koniec nocy zaczynały wykazywać zainteresowanie samicami. Sugeruje to rzeczywiście istnienie jakichś zależności między rytmiką dobową a skłonnościami seksualnymi, choć jak na razie zbyt mało badań w tej dziedzinie przeprowadzono, aby można było wyciągać jakieś daleko idące wnioski.

Dotychczasowe badania prowadzone na ludziach dają niejednoznaczne wyniki, co nie jest zaskakujące w świetle tego, co pisałem wcześniej o problemach z identyfikacją, które właściwie jądro w ludzkim podwzgórzu odpowiada szczurzym SDN-POA. Oprócz małej dostępności materiału dodatkowym utrudnieniem jest i to, że wirus HIV (a wiele mózgów w dotychczasowych badaniach pochodziło z mózgów osób zmarłych na AIDS) wpływa na wielkość jąder śródmiażdżowych [45].

Pomocą w wyjaśnieniu problemu mogą tu być badania prowadzone na zwierzętach - choć przy wyciąganiu wniosków z takich badań należy zawsze pamiętać o różnicach międzygatunkowych. Szczury opisane w doświadczeniach Julii Bakker można określić jako biseksualne - zdecydowanie homoseksualnych szczurów nie udało się uzyskać żadnymi metodami. Mamy jednak zwierzęta, u których homoseksualizm wydaje się jeszcze powszechniejszy niż u ludzi. Chodzi o barany. Szacuje się, że ok. 10 % populacji wykazuje skłonności homoseksualne. Charles E. Roselli wraz ze współpracownikami z Uniwersytetu w Portland (Oregon) badał zależność między preferencjami seksualnymi, wielkością SDN oraz aktywnością aromatazy. Wyniki wydają się być zgodne z hipotezą i obserwacjami Le Vaya. Zarówno wielkość SDN, jak i liczba neuronów u homoseksualnych osobników okazała się znacząco niższa niż u heteroseksualnych samców, (choć większa niż u owiec). Natomiast aktywność aromatazy w przednim podwzgórzu była u homoseksualnych baranów znacząco niższa, niż u heteroseksualnych [46].

Pewne badania sugerują, że preferencje seksualne nie muszą być całkowicie zdeterminowane w czasie życia płodowego i w okresie perinatalnym. Wskazują na to badania nad genem *Trpc2*. U samców [47] i u samic myszy [48] delecja genu kodującego *Trpc2* wywołuje biseksualizm i zanik zachowań charakterystycznych dla danej płci. Np. samce nie walczą z obcymi samcami, samice nie wykazują obronnych zachowań agresywnych w czasie opieki nad potomstwem. Gen *Trpc2* koduje białko kanałów jonowych, występujących tylko w neuronach organu lemieszowo-nosowego (VNO). Podobne objawy daje operacyjne usunięcie VNO u dorosłych szczurów. Sugeruje to, że stymulacja przez czynniki środowiskowe (feromony) jest konieczna, żeby wywołać zachowania odpowiednie dla danej płci i tłumić zachowania charakterystyczne dla płci przeciwnej.

Należy jednak zachowywać ostrożność w wyciąganiu z takich badań wniosków odnośnie mechanizmów regulujących zachowania seksualne u ludzi. Istnienie VNO i nerwu krańcowego u dorosłych ludzi jest sprawą dyskusyjną, a ludzki *TRPC2* wydaje się być pseudogenem (czyli genem niezdolnym do kodowania białek).

Trzeba też zaznaczyć, że uproszczeniem byłoby założenie prostej zależności między poziomem testosteronu w czasie życia płodowego a homoseksualizmem. W 2010 grupa badaczy z Uniwersytetu Stanu Michigan w East Lansing przeprowadziła eksperyment stanowiący niejako przeciwieństwo dotychczas prowadzonych badań [49]. Wcześniej zazwyczaj obniżano poziom testosteronu u samców (przez kastrację). Tutaj wystawiono samce na działanie podwyższonych dawek testosteronu. Część zwierząt była stymulowana prenatalnie (czyli zastrzyki otrzymywały ciężarne samice), część postnatalnie. Okazało się, że postnatalnie podwyższony poziom testosteronu





zmieniał seksualne zachowania szczurów. Podobnie jak w wielu tego typu doświadczeniach do badanie preferencji wykorzystano specjalnie przystosowane trzykomorowe klatki z pleksiglasu. W jednej z zewnętrznych komór umieszcza się samicę w stanie rui, a w drugiej normalnego samca. Obydwa zwierzęta mają założoną uprząż, tak że nie mogą opuszczać swoich komór. Natomiast testowany szczur jest wpuszczany do środkowej komory, ale potem może swobodnie wędrować po całej klatce. Teraz wystarczy zmierzyć czas, jaki badany szczur poświęca pozostałym zwierzętom, aby ocenić jego preferencje. Eksperymentalne szczury spędzały z samicami tyle czasu, co kontrolne, ale znacznie rzadziej w czasie takich wizyt dochodziło do kontaktów seksualnych. Wzrastał natomiast czas poświęcony innym samcom. Nadmiar testosteronu może więc również być źródłem problemów, podobnie jak jego niedobór.

6.2 Glukokortykoidy i stress

Przyczyną zaburzeń w działaniu testosteronu może być bardzo wiele czynników. Dörner zwraca na przykład uwagę na możliwą rolę stresu [50]. Podstawą do takich przypuszczeń była analiza pacjentów, którzy zgłaszali się do przychodni wenerycznych, i przy okazji byli pytani o ich orientację seksualną. Okazało się, że wśród ludzi urodzonych między 1941 a 1947 rokiem odsetek homoseksualistów był znacząco wyższy, niż wśród osób urodzonych przed lub po tym okresie. A niewątpliwie II Wojna Światowa to okres bardzo stresujący. W kolejnych badaniach grupy Dörnera do tego samego problemu zastosowano inne podejście. Wśród grup homoseksualnych, biseksualnych i heteroseksualnych mężczyzn przeprowadzono ankietę, której pytania dotyczyły ewentualnych silnie stresogennych wydarzeń, które mogły przydarzyć się ich matkom w czasie ciąży. Okazało się, że tego typu wydarzenia częściej przydarzały się matkom homo- i biseksualistów, niż matkom mężczyzn heteroseksualnych [51].

Rzeczywiście stress w okresie ciąży może powodować u potomstwa długotrwałe i nieodwracalne zmiany. Daniela Gerardin i jej koledzy z Uniwersytetu w Sao Paulo badali wpływ prenatalnego stresu na samce szczurów [52]. Ciężarne samice w okresie między 18 dniem ciąży a dniem porodu (22 dzień) były umieszczane na godzinę w pleksiglasowym cylindrze na tyle ciasnym, że samica nie mogła się w nim poruszać. Takie unieruchomienie jest dla szczurów bardzo silnym stresem, choć zwierzę nie odnosi żadnych fizycznych urazów. Samce potomstwa takich stresowanych samic było badane w 75 dniu po urodzeniu. 2,5-miesięczne szczury to w pełni dojrzałe samce. Okazało się, że wykazywały one znacznie mniejszą aktywność seksualną i prawie dwukrotnie niższy poziom testosteronu niż samce kontrolne.

Są także dowody wskazujące na wpływ stresu na wielkość SDN-POA. David K. Anderson i jego współpracownicy z Uniwersytetu Brigham Younga (Provo, Utah) stosowali różne formy stresu - albo unieruchomienie w pleksiglasowym cylindrze, dodatkowo oświetlonym intensywnym światłem, albo ograniczenie o połowę normalnej dziennej porcji jedzenia [53]. Obydwa rodzaje stresu spowodowały znaczącą, prawie dwukrotną redukcję wielkości SDN-POA u męskiego potomstwa stresowanych samic. Natomiast wielkość tego ośrodka u żeńskiego potomstwa pozostawała bez zmian.

Sam mechanizm działania stresu w okresie prenatalnym jest dość dobrze rozpoznany [54]. W dużym skrócie - stress stymuluje wydzielanie kortykoliberyny (CRH - corticotropin-releasing hormone) przez neurony podwzgórza. CRH działa na przysadkę mózgową, stymulując wydzielanie kortykotropiny (ACTH - Adrenocorticotropic Hormone), który z kolei powoduje uwalnianie kortyzolu (glukokortykoid wytwarzany przez korę nadnerczy). Efektem działania tych hormonów jest obniżenie aktywności 11 β -HSD2, enzymu łożyskowego chroniącego płód przed nadmiarem glukokortykoidów oraz stymulacja łożyska do wytwarzania własnej kortykoliberyny. W efekcie zarówno kortyzol jak i łożyskowa kortykoliberyna mogą oddziaływać na tkanki rozwijającego się płodu [54]. Wpływ glukokortykoidów na rozwijający się mózg jest bardzo różnorodny - mogą one na przykład wpływać na aktywność aromatazy [55], i tym samym na konwersję testosteronu do estradiolu. W niektórych



częściach mózgu glukokortykoidy wyraźnie stymulują apoptozę [56], czy taki mechanizm działa również w przednim podwzgórzu pozostaje sprawą otwartą.

6.3 Hipoteza matczynej immunizacji

Jedną z bardziej interesujących hipotez próbujących wyjaśnić zjawisko homoseksualizmu jest hipoteza matczynej immunizacji. W 1996 roku Ray Blanchard i Anthony F. Bogaert, z Instytutu Psychiatrii im. Clarke'a w Toronto opublikowali pracę, z której wynikało, że mężczyźni homoseksualni mają więcej starszych braci niż heteroseksualni, i że istnieje dodatnia korelacja między liczbą starszych braci a prawdopodobieństwem wystąpienia homoseksualizmu [57], co w skrócie określa się jako efekt FBO (fraternal birth order). Nie była to pierwsza obserwacja wskazująca na taki związek, ale od tej publikacji datują się systematyczne badania dotyczące tego problemu. W omawianej pracy autorzy oparli się na badaniach ankietowych przeprowadzonych wśród blisko tysiąca osób z Toronto i okolic, w kolejnych pracach badana populacja była systematycznie rozszerzana. W jednej z publikacji wykorzystano także informacje z bazy danych gromadzonych przez Instytut Kinseya [58]. Instytut ten został założony w 1947 r. przez Alfreda Kinseya, entomologa z wykształcenia, pioniera badań nad zachowaniami seksualnymi człowieka. Skomputeryzowana baza danych Instytutu zawierała raporty wyniki badań ankietowych dotyczących zachowań i preferencji seksualnych wielu tysięcy osób, jak również dane dotyczące ich stosunków rodzinnych i pokrewieństwa. Pozwoliło to na wyselekcjonowanie dużej (prawie 5000 osób) grupy mężczyzn, białych, zdrowych i niemających kontaktu z placówkami, które mogłyby sprzyjać stosunkom homoseksualnym (więzienia, domy dziecka). Choć szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach różnią się nieco między sobą, to jednak wniosek jest jednoznaczny - im więcej starszych braci, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia homoseksualizmu o kolejnego potomka. Według szacunków Blancharda [59] prawdopodobieństwo wystąpienia homoseksualizmu u mężczyzn mających 4 starszych braci jest trzykrotnie wyższe, niż u takich, którzy nie mają żadnego starszego brata. Co istotne - muszą to być bracia biologiczni - badania, w których analizowano także wpływ adoptowanych starszych braci nie wykazały takiego efektu. Także liczba siostr i młodszych braci, zarówno biologicznych jak i adoptowanych nie miała wpływu na prawdopodobieństwo wystąpienia homoseksualizmu [60].

Wskazuje to wyraźnie na biologiczne podłoże zjawiska. Co więcej, pewne badania sugerują na to, że czynnik odpowiedzialny za efekt FBO działa w czasie życia płodowego. Blanchard i wsp. [61] wykazali, że efekt FBO daje się zaobserwować tylko u praworęcznych mężczyzn, natomiast w populacji leworęcznych i oburęcznych mężczyzn liczba starszych braci nie ma wpływu na prawdopodobieństwo wystąpienia homoseksualizmu. Dodatkową komplikacją jest to, że efekt FBO występuje tylko u przeciętnych praworęcznych. W jednej z ostatnich publikacji Bogaert wykazuje, że efekt ten nie występuje u skrajnych praworęcznych, czyli takich, którzy w ogóle nie używają lewej ręki do czynności niewymagających użycia obu rąk [62]. A ręczność kształtuje się w czasie życia płodowego - wskazują na to obserwacje ssania kciuka przez płody wykonane przy pomocy USG [63]. Wydaje się więc prawdopodobne, że czynniki odpowiedzialny za FBO działa w tym samym czasie, co czynnik odpowiedzialny za determinację praworęczności.

Czy hipoteza matczynej immunizacji ma podstawy biologiczne? Pewne fakty zdają się przemawiać za jej słusznością. Po pierwsze, wiemy, że atakowanie białek płodu przez układ odpornościowy matki jest możliwe. Taka sytuacja występuje na przykład wówczas, gdy matka ma grupę krwi Rh-, a płód Rh+. Komórki płodu przedostają się do krwi matki - najczęściej w czasie porodu, i są rozpoznawane przez jej układ odpornościowy, jako ciało obce. Układ odpornościowy matki zaczyna więc wytwarzać przeciwciała przeciwko antygenowi D (z układu Rh). W czasie kolejnych ciąż przeciwciała te przenikają przez barierę łożyskową i atakują czerwone krwinki płodu.



Prowadzi to do niedokrwistości (anemii) i może skończyć się śmiercią płodu i poronieniem. Określa się to mianem choroby hemolitycznej noworodka i jest to najbardziej znany przykład konfliktu serologicznego.

Oczywiście, fakt, że mechanizm matczynej immunizacji jest możliwy nie dowodzi jeszcze słuszności hipotezy. Konieczne jest jeszcze wskazanie białek, przeciwko którym układ odpornościowy matki wytwarza przeciwciała. Powinny to być białka pełniące jakieś funkcje w mózgu. Najlepiej byłoby, żeby miały one wpływ na kształtowanie się lub funkcjonowanie ośrodków odpowiedzialnych za zachowania seksualne. I oczywiście gen dla tego białka musi się znajdować na chromosomie Y.

To, że białka kodowane przez geny z chromosomu Y mogą wywoływać reakcję odpornościową u kobiet jest dobrze znanym faktem, potwierdzonym zarówno w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach, jak i w obserwacjach klinicznych.

Jednym z potencjalnych białek branych pod uwagę jest enzym kodowany przez gen *SMCY* (*JARID1D*, *KDM5D*). Białko to po spełnieniu swoich funkcji w komórce jest rozkładane na fragmenty, które są prezentowane na powierzchni komórki jako tak zwane słabe antygeny zgodności tkankowej. Limfocyty Tc rozpoznają te białka jako obce i atakują komórki z takimi białkami na powierzchni. Uważa się, że czynnik ten (określany jako H-Y antygen) odpowiedzialny jest za odrzucanie przeszczepów pochodzących od mężczyzn przez kobiety-biorców. Niedawno opublikowane wyniki badań grupy badaczy z Birmingham dowodzą, że u 37% kobiet, które urodziły jednego syna w krwi znajdują się limfocyty T swoiste dla antygeny H-Y. Wśród kobiet, które miały dwójkę męskich potomków proporcja ta wzrasta do 50% [64]. Takie limfocyty mogą atakować komórki mające wspomniany antygen.

Istnieją więc dowody na to, że matczyzna immunizacja jest możliwa i znamy białka kodowane przez geny na chromosomie Y, które taką reakcję mogą wywoływać. Białko *SMCY* jest produkowane w mózgu, ale i w innych tkankach również, nie wiadomo jednak, czy ma jakiś związek z rozwojem i zachowaniami płciowymi. Spośród innych białek kodowanych przez geny na chromosomie Y szczególnie interesujące są te, które kodują niektóre protokadheryny i neuroiginy. Białka te zaangażowane są w różne procesy zachodzące podczas rozwoju systemu nerwowego, takie jak rozrost aksonów, powstawanie i dojrzewanie połączeń synaptycznych.

Także białko *SRY* jest wytwarzane w mózgu, o czym będzie mowa w dalszych częściach artykułu. To czy białka te mogą wywoływać matczyną immunizację jest jak na razie kwestią wymagającą zbadania.

6.4 Homoseksualizm i geny

Kilkanaście lat temu Dean Hamer i jego współpracownicy z Narodowych Instytutów Zdrowia opublikowali wyniki swoich badań wskazujących na możliwość udziału czynników genetycznych w powstawaniu homoseksualizmu [65]. Zdaniem badaczy przyczyną był gen zlokalizowany na chromosomie X. Na ten chromosom wskazywały badania nad rodzinami osób homoseksualnych. Badacze wykazali, że wielu homoseksualistów miało również wujów i dalszych krewnych o takich skłonnościach, i co istotne, byli to głównie krewni od strony matki. Taki sposób dziedziczenia wskazuje albo na chromosom X (albo na geny mitochondrialne, które również dziedziczone są tylko po matce [6]). Hamer i wsp. [65] wskazali nawet na konkretny odcinek na dłuższym ramieniu chromosomu X, (Xq28), na którym miałyby się znajdować odpowiedzialny za homoseksualizm gen. Taka lokalizacja nie została jednak potwierdzona przez innych badaczy [66]

Na inne chromosomy wskazują niedawne badania grupy psychologów z Uniwersytetu w Minot (Północna Dakota) [67]. Obiektem badań było kilka tysięcy studentów z kanadyjskich i amerykańskich uniwersytetów. Brano pod uwagę kolor oczu i włosów, grupy krwi oraz obecność czynnika Rh. Nie stwierdzono zależności między orientacją seksualną a kolorem oczu czy włosów. Natomiast grupa krwi A występowała znacząco rzadziej u homoseksualnych mężczyzn i częściej u homoseksualnych kobiet niż u osób heteroseksualnych odpowiednich płci. Osoby homoseksualne, niezależnie od płci, częściej pozbawione były antygeny D (Rh-).





Takie wyniki sugerują, że geny wpływające na orientację seksualną mogą znajdować się w pobliżu genów kodujących grupy krwi (chromosom 9) i czynnik Rh (chromosom 1). Wprawdzie na podstawie badań ankietowych trudno jest zidentyfikować konkretne geny, autorzy zwracają uwagę na możliwą rolę genu kodującego białko WNT4, zlokalizowanego na chromosomie 1.

Białka WNT to rodzina kilkunastu białek, występujących powszechnie u zwierząt, od prymitywnych bezkręgowców po ssaki. Są to białka wykorzystywane w komunikacji międzykomórkowej, regulują różne procesy rozwojowe, w tym także procesy związane z rozwojem systemu nerwowego. Jest możliwe, że białko WNT4 pełni u kobiet analogiczną rolę jak SRY u mężczyzn - czyli w tym przypadku stymuluje przekształcenie się przewodu Müllera w żeńskie narządy płciowe i hamuje rozwój przewodów Wolfa (związki najądrzy i nasieniowodów [68]). Wydaje się więc, że panujące przez wiele lat przekonanie że do powstania kobiety wystarczy brak genu *SRY* nie jest do końca prawdziwe.

Brian Jordan wraz z kolegami wykazał kilka lat temu, że nadmiar *Wnt4* u myszy powoduje obniżenie wytwarzania testosteronu [69]. W przeciwieństwie do *SRY* gen *WNT4* występuje u obu płci. Można więc dopuszczać hipotezę, że u mężczyzn nadmierna ekspresja *WNT4* może wpływać hamująco na produkcję testosteronu w czasie rozwoju płodowego, ze wszystkimi konsekwencjami jakie z niedoboru tego hormonu wynikają. Jednak jak na razie nie ma na to bezpośrednich dowodów.

Dotychczas nie udało się zidentyfikować w sposób jednoznaczny genu, który mógłby być związany z homoseksualizmem. Co nie przeszkadza w snuciu rozważań na temat tego jak taki domniemany gen lub geny mógłby się utrzymywać w populacji ludzkiej, skoro zachowania homoseksualne zdecydowanie nie sprzyjają rozmnażaniu się, a więc przekazywaniu genów do następnych pokoleń. Określa się to nawet mianem paradoksu Darwinowskiego. Próbując rozwiązać ten paradoks niektórzy autorzy powołują się na przykład anemii sierpowatej [6]. Jest to rodzaj wrodzonej niedokrwistości wynikającej z mutacji punktowej w genie kodującym jeden z łańcuchów hemoglobiny. W efekcie powstaje nieprawidłowa hemoglobina, z niższym powinowactwem do tlenu. Osoby homozygotyczne, czyli takie, które od obojga rodziców odziedziczyły zmutowany gen są narażone na szybką śmierć i w związku z tym można by oczekiwać, że gen powinien być eliminowany z populacji. Ale u heterozygot - czyli posiadaczy tylko jednej kopii zmutowanego genu, szkodliwe objawy mutacji są niewielkie, natomiast z jakichś powodów nosiciele zmutowanej kopii hemoglobiny są bardziej odporni na malarię. To powoduje, że w tropikalnej Afryce gen anemii sierpowatej jest bardzo często spotykany.

Podobnego korzyści poszukiwano w odniesieniu do hipotetycznych genów homoseksualizmu. Andrea Camperio-Ciani wraz ze współpracownikami (Uniwersytet w Padwie) zbadali rodziny 98 homoseksualnych i 100 heteroseksualnych mężczyzn [70]. W sumie około 4600 osób. Okazało się, że kobiety spokrewnione z matkami homoseksualistów oznaczały się znacznie większą płodnością, niż kobiety spokrewnione z matkami heteroseksualistów. Wśród kobiet spokrewnionych z ojcami nie zaobserwowano takiego efektu. Jeśli to obserwacje zostaną potwierdzone w niezależnych badaniach, będzie to mocny argument na rzecz hipotezy, że "gen homoseksualizmu" utrzymuje się w populacji dzięki zwiększaniu płodności swoich nie-homoseksualnych nosicieli. Takie geny, które wpływają na więcej niż jedną cechę (geny plejotropowe) są dość powszechne w przyrodzie, proponowany mechanizm wydaje się więc całkiem prawdopodobny. Mamy więc teorię, teraz pozostaje tylko znaleźć pasujący do niej gen.

7. SRY i mózg

Niedawno stwierdzono, najpierw u myszy [71], a później także u ludzi [72], że SRY jest aktywny także w niektórych regionach dojrzałego mózgu. Oczywiście tylko u samców. Szczególnie silna ekspresja SRY występuje w ciałach sutenkowatych i w substancji czarnej. W tym drugim





ośrodku SRY występuje w tych samych neuronach, które wytwarzają dopaminę. Sugeruje to możliwy udział SRY w regulacji syntezy tego przekaźnika, i może być też wyjaśnieniem częstszego występowania takich chorób jak schizofrenia, ADHD (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi - Attention Deficit-Hyperactivity Disorder) czy choroba Parkinsona u mężczyzn.

Choroby te mają związek z układem dopaminergicznym, czyli takim, w którym komórki nerwowe wykorzystują dopaminę jako neuroprzekaźnik. W mózgu człowieka są cztery układy dopaminergiczne. Pierwszy z nich to układ guzowo-lejkowy, tworzony przez grupę neuronów w podwzgórz. Wytwarzana tam dopamina reguluje wydzielanie hormonu prolaktyny przez przedni płat przysadki mózgowej. Drugi układ to szlak nigrostriatalny. Kadłuby komórek znajdują się w ośrodku zwanym substancją czarna, zlokalizowanym w śródmózgowiu, a ich aksony biegną do prądkowia. Degeneracja neuronów dopaminergicznych w tym układzie jest podłożem choroby Parkinsona, śmiertelnej choroby neurodegeneracyjnej. Niektóre dane sugerują, że choroba Parkinsona występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, choć w tym przypadku dymorfizm nie jest duży.

Dwa pozostałe tworzą komórki, których kadłuby zlokalizowane są w polu brzusznej nakrywki śródmózgowia, a aksony biegną do przodu i unerwiają różne ośrodki podkorowe, zwłaszcza jądro półleżące (układ mezolimbiczny) albo korę czołową (układ mezoaktykalny). Nadmierna transmisja dopaminergiczna w tych dwóch układach ma związek ze schizofrenią, a z kolei niedobór tej transmisji może być przyczyną ADHD. Obie choroby charakteryzują się silnym dymorfizmem płciowym. Schizofrenia jest chorobą psychiczną, która co najmniej 2, 5 razy częściej występuje u mężczyzn. ADHD występuje czterokrotnie częściej u chłopców niż u dziewcząt.

Depresja z kolei wydaje się mieć związek z układem serotonergicznym. Kadłuby komórek wytwarzających serotoninę znajdują się w pniu mózgu, w jądrach szwu, a ich aksony unerwiają zarówno półkule mózgowe, jak i mózdzek i rdzeń kręgowy. Depresja jednobiegunowa (ciężkie zaburzenie depresyjne, depresja duża) występuje z kolei dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Zaburzenia lękowe, również częściej występujące u kobiet niż u mężczyzn, mogą mieć z kolei związek z układem adrenergicznym. Kadłuby komórek wydzielających noradrenalinę zlokalizowane są głównie w pniu mózgu, w jądrze zwanym miejscem sinawym.

Noradrenalina, dopamina i serotonina to związki o budowie aminowej. Wydzielane w synapsach działają na swoje receptory błonowe, a następnie są rozkładane przez odpowiednie enzymy, takie jak monoaminooksydazy A i B (MAO-A, MAO-B). Nieprawidłowa regulacja aktywności tych enzymów może mieć związek z depresją, schizofrenią i ADHD. A także z autyzmem, agresywnością i niepełnosprawnością intelektualną - wszystkie te zaburzenia również wykazują dymorfizm płciowy.

W 2009 roku Wu i wsp. wykazali, że SRY jest właśnie czynnikiem regulującym aktywność genu dla monoaminooksydazy A (MAO-A) [73]. Być może jest to wyjaśnienie tak różnego występowania wymienionych wyżej chorób u obu płci. Aktywność genu *MAO-A* jest regulowana przez cały szereg czynników transkrypcyjnych. SRY jest pierwszym czynnikiem, który występuje tylko u jednej płci, co dowodzi, że regulacja aktywności tego genu u obu płci może być odmienna. Jak na razie, trudno jest wyjaśnić szczegółowo konsekwencje tych różnic, ale jest to istotny krok na drodze do zrozumienia, dlaczego tak silny dymorfizm jest obserwowany w odniesieniu do większości chorób i zaburzeń psychicznych.

8. Podsumowanie

Badania nad zróżnicowaniem płciowym mózgu trwają od półtora wieku, większość istotnych wyników powstała jednak dopiero w ostatnich dekadach. Wpisując do wyszukiwarki PubMedu takie zestawienia jak "brain AND sexual differentiation", "brain AND testosterone" etc. można znaleźć





streszczenia tysięcy albo i dziesiątek tysięcy publikacji poświęconych tej problematyce. Niestety, bardzo często przynoszą one sprzeczne wyniki, co znacznie utrudnia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Dotyczy to zwłaszcza obserwacji prowadzonych na ludziach, zarówno klinicznych jak i populacyjnych, ale i badania na zwierzętach pozostawiły wiele niejasności. Szczególnie wiele kontrowersji dotyczy problemu orientacji seksualnej. Jak pisze Bryan Sykes: "literatura naukowa dotycząca biologicznych źródeł orientacji seksualnej jest polem bitwy, też i kontrtez" [6]. Póki ta bitwa odbywa się na łamach czasopism naukowych, to wszystko jest w porządku i można mieć nadzieję na wyjaśnienie problemów z płcią. Niestety, czasem spory wychodzą na ulice... ale to już zupełnie inny problem.

Dr Zbigniew Sołtys, Uniwersytet Jagielloński, Instytut Zoologii, Zakład Neuroanatomii

Bibliografia

- [1] Paus T (2010) Sex differences in the human brain: a developmental perspective. *Prog Brain Res* **186**, 13-28
- [2] Pakkenberg B, Gundersen HJ (1997) Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J Comp Neurol* **384**, 312-20
- [3] Gould SJ (1978) Women's Brains. *New Scientist* **80**, 364-366
- [4] Rushton JP, Ankney CD (2009) Whole brain size and general mental ability: a review. *Int J Neurosci* **119**, 691-731
- [5] Sołtys Z (2011) Mózg Einsteina i inne mózgi. *Siła Wiedzy*, <http://www.sila-wiedzy.pl/index.php/sia-wiedzy/nauki-przyrodnicze-i-medyczne/733-mozg-einsteina-i-inne-mozgi-dr-zbigniew-sotys>
- [6] Sykes B (2007) *Przekleństwo Adama. Świat bez mężczyzn*. Prószyński i S-ka Warszawa
- [7] de la Chapelle A (1972) Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am J Hum Genet* **24**, 71-105
- [8] Cameron FJ, Sinclair AH (1997) Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes *Hum Mutat* **9**, 388-95
- [9] Katoh K, Miyata T (1999) A heuristic approach of maximum likelihood method for inferring phylogenetic tree and an application to the mammalian SOX-3 origin of the testis-determining gene SRY. *FEBS Lett* **463**, 129-32
- [10] Veyrunes F, Waters PD, Miethke P, Rens W, McMillan D, Alsop AE, Grutzner F, Deakin JE, Whittington CM, Schatzkamer K, Kremitzki CL, Graves T, Ferguson-Smith MA, Warren W, Marshall Graves JA (2008) Bird-like sex chromosomes of platypus imply recent origin of mammal sex chromosomes. *Genome Res* **18**, 965-73
- [11] Lindell AK (2006) In your right mind: right hemisphere contributions to language processing and production. *Neuropsychol Rev* **16**, 131-48
- [12] Silberman EK, Weingartner H (1986) Hemispheric lateralization of functions related to emotion. *Brain Cogn* **5**, 322-53
- [13] Breedlove SM (1994) Sexual differentiation of the human nervous system. *Annu Rev Psychol* **45**, 389-418
- [14] Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, Bronen RA, Fletcher JM, Shankweiler DP, Katz L, Gore JC (1995) Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* **373**, 607-9





- [15] Sommer IEC, Aleman A, Bouma A, Kahn RS (2004) Do women really have more bilateral language representation than men? A meta-analysis of functional imaging studies. *Brain* **127**, 1845-52
- [16] Kaiser A, Kuenzli, E Zappatore D, Nitsch C (2007) On females' lateral and males' bilateral activation during language production: a fMRI study. *Int J Psychophysiol* **63**, 192-8
- [17] Castro-Schilo L, Kee DW (2010) Gender differences in the relationship between emotional intelligence and right hemisphere lateralization for facial processing. *Brain Cogn* **73**, 62-7
- [18] Witelson SF, Glezer II, Kigar DL (1995) Women have greater density of neurons in posterior temporal cortex. *J Neurosci* **15**, 3418-28
- [19] Rabinowicz T, Petetot JM, Gartside PS, Sheyn D, Sheyn T, de Courten-Myers GM (2002) Structure of the cerebral cortex in men and women. *J Neuropathol Exp Neurol* **61**, 46-57
- [20] DeLacoste-Utamsing C, Holloway RL (1982) Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science* **216**, 1431-2
- [21] Dubb A, Gur R, Avants B, Gee J (2003) Characterization of sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Neuroimage* **20**, 512-9
- [22] Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Woods RP, Deluca H, Jancke L, Toga AW (2006) Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. *Hum Brain Mapp* **27**, 314-24
- [23] Berrebi AS, Fitch RH, Ralphe DL, Denenberg JO, Friedrich VL Jr, Denenberg VH (1988) Corpus callosum: region-specific effects of sex early experience and age. *Brain Res* **438**, 216-24
- [24] Gorski RA, Gordon JH, Shryne JE, Southam AM (1978) Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Res* **148**, 333-46
- [25] Kannan S, Archunan G (1997) Biochemical variations of male scent markers alter the attractiveness in the female rats *Rattus norvegicus*. *Acta Physiol Hung* **85**, 175-81
- [26] Lephart ED, Call SB, Rhees RW, Jacobson NA, Weber KS, Bledsoe J, Teuscher C (2001) Neuroendocrine regulation of sexually dimorphic brain structure and associated sexual behavior in male rats is genetically controlled. *Biol Reprod* **64**, 571-8
- [27] Houtsmuller EJ, Brand T, de Jonge FH, Joosten RN, van de Poll NE, Slob AK (1994) SDN-POA volume sexual behavior and partner preference of male rats affected by perinatal treatment with ATD. *Physiol Behav* **56**, 535-41
- [28] Arendash GW, Gorski RA (1983) Effects of discrete lesions of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area or other medial preoptic regions on the sexual behavior of male rats. *Brain Res Bull* **10**, 147-54
- [29] De Jonge FH, Louwerse AL, Ooms MP, Evers P, Endert E, van de Poll NE (1989) Lesions of the SDN-POA inhibit sexual behavior of male Wistar rats. *Brain Res Bull* **23**, 483-92
- [30] Swaab DF, Fliers E (1985) A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science* **228**, 1112-5
- [31] Swaab DF, Zhou J-N, Fodor M, Hofman MA (1997) Sexual differentiation of the human brain. *Biomed Rev* **7**, 17-32
- [32] Allen L, Hines M, Shryne JE, Gorski RA (1989) Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J Neurosci* **9** 497-506
- [33] Byne W, Lasco MS, Kemether E, Shinwari A, Edgar MA, Morgello S, Jones LB, Tobet S (2000) The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size number and density. *Brain Res* **856**, 254-8
- [34] Stahl F, Götz F, Poppe I, Amendt P, Dörner G (1978) Pre- and early postnatal testosterone levels in rat and human. w: Dorner G, Kawakami M (eds) *Hormones and Brain Development* North Holland Elsevier Amsterdam, str: 99-109
- [35] Dörner G (1976) *Hormones and brain differentiation*. Elsevier/North Holland Amsterdam
- [36] Dohler KD, Coquelin A, Davis F, Hines M, Shryne JE, Sickmoller PM, Jarzab B, Gorski RA (1986) Pre- and postnatal influence of an estrogen antagonist and an androgen antagonist on





- differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Neuroendocrinology* **42**, 443-8
- [37] Baum MJ (2007) Neuroendocrinology of Male Reproductive Behavior. w: Lajtha A, Blaustein JD (eds) *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology Behavioral Neurochemistry Neuroendocrinology and Molecular Neurobiology* Springer Science & Business Media LLC New York str: 1-35
- [38] Tsukahara S, Hojo R, Kuroda Y, Fujimaki H (2008) Estrogen modulates Bcl-2 family protein expression in the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area of postnatal rats. *Neurosci Lett* **432**, 58-63
- [39] Garcia-Segura LM, Cardona-Gomez P, Naftolin F, Chowen JA (1998) Estradiol upregulates Bcl-2 expression in adult brain neurons *Neuroreport* **9**, 593-7
- [40] Dörner G (1972) *Sexualhormonabhängige Gehirndifferenzierung und Sexualität*. Springer New York
- [41] LeVay S (1991) A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* **253**, 1034-7
- [42] Swaab DF, Hofman MA (1990) An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Res* **537**, 141-8
- [43] Bakker J, Brand T, van Ophemert J, Slob AK (1993) Hormonal regulation of adult partner preference behavior in neonatally ATD-treated male rats. *Behav Neurosci* **107**, 480-7
- [44] Bakker J, van Ophemert J, Timmerman MA, de Jong FH, Slob AK (1995) Endogenous reproductive hormones and nocturnal rhythms in partner preference and sexual behavior of ATD-treated male rats. *Neuroendocrinology* **62**, 396-405
- [45] Byne W, Tobet S, Mattiace LA, Lasco MS, Kemether E, Edgar MA, Morgello S, Buchsbaum MS, Jones LB (2001) The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of variation with sex sexual orientation and HIV status. *Horm Behav* **40**, 86-92
- [46] Roselli CE, Larkin K, Schruk JM, Stormshak F (2004) Sexual partner preference hypothalamic morphology and aromatase in rams. *Physiol Behav* **83**, 233-45
- [47] Stowers L, Holy TE, Meister M, Dulac C, Koentges G (2002) Loss of sex discrimination and male-male aggression in mice deficient for TRP2. *Science* **295**, 1493-500
- [48] Kimchi T, Xu J, Dulac C (2007) A functional circuit underlying male sexual behaviour in the female mouse brain. *Nature* **448**, 1009-14
- [49] Henley CL, Nunez AA, Clemens LG (2010) Exogenous androgen during development alters adult partner preference and mating behavior in gonadally intact male rats. *Horm Behav* **57**, 488-95
- [50] Dörner G, Geier, T Ahrens L, Krell L, Münx G, Sieler H, Kittner E, Müller H (1980) Prenatal stress as possible aetiogenetic factor of homosexuality in human males. *Endokrinologie* **75**, 365-8
- [51] Dörner G, Schenk B, Schmiedel B, Ahrens L (1983) Stressful events in prenatal life of bi- and homosexual men. *Exp Clin Endocrinol* **81**, 83-7
- [52] Gerardin DC, Pereira OC, Kempinas WG, Florio JC, Moreira EG, Bernardi MM (2005) Sexual behavior neuroendocrine and neurochemical aspects in male rats exposed prenatally to stress. *Physiol Behav* **84**, 97-104
- [53] Anderson DK, Rhees RW, Fleming DE (1985) Effects of prenatal stress on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area (SDN-POA) of the rat brain. *Brain Res* **332**, 113-8
- [54] Charil A, Laplante DP, Vaillancourt C, King S (2010) Prenatal stress and brain development. *Brain Res Rev* **65**, 56-79
- [55] Reznikov AG, Nosenko ND, Tarasenko LV (1999) Prenatal stress and glucocorticoid effects on the developing gender-related brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* **69**, 109-15
- [56] Yu S, Patchev AV, Wu Y, Lu J, Holsboer F, Zhang JZ, Sousa N, Almeida OF (2010) Depletion of the neural precursor cell pool by glucocorticoids. *Ann Neurol* **67**, 21-30





- [57] Blanchard R, Bogaert AF (1996) Homosexuality in men and number of older brothers. *Am J Psychiatry* **153**, 27-31
- [58] Blanchard R, Bogaert AF (1996) Biodemographic comparisons of homosexual and heterosexual men in the Kinsey Interview Data. *Arch Sex Behav* **25**, 551-79
- [59] Blanchard R (2001) Fraternal birth order and the maternal immune hypothesis of male homosexuality. *Horm Behav* **40**, 105-14
- [60] Bogaert AF (2006) Biological versus nonbiological older brothers and men's sexual orientation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 10771-4
- [61] Blanchard R, Cantor JM, Bogaert AF, Breedlove SM, Ellis L (2006) Interaction of fraternal birth order and handedness in the development of male homosexuality. *Horm Behav* **49**, 405-14
- [62] Bogaert AF (2007) Extreme right-handedness older brothers and sexual orientation in men. *Neuropsychology* **21**, 141-8
- [63] Hepper PG, Shahidullah S, White R (1991) Handedness in the human fetus. *Neuropsychologia* **29**, 1107-11
- [64] Piper KP, McLarnon A, Arrazi J, Horlock C, Ainsworth J, Kilby MD, Martin WL, Moss PA (2007) Functional HY-specific CD8+ T cells are found in a high proportion of women following pregnancy with a male fetus. *Biol Reprod* **76**, 96-101
- [65] Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, Hu N, Pattatucci AM (1993) A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* **261**, 321-7
- [66] Rice G, Anderson C, Risch N, Ebers G (1999) Male homosexuality: absence of linkage to microsatellite markers at Xq28. *Science* **284**, 665-7
- [67] Ellis L, Ficek C, Burke D, Das S (2008) Eye color hair color blood type and the rhesus factor: exploring possible genetic links to sexual orientation. *Arch Sex Behav* **37**, 145-9
- [68] Bason-Lauber A, Konrad D (2008) WNT4 and sex development. *Sex Dev* **2**, 210-8
- [69] Jordan BK, Shen JH, Olaso R, Ingraham HA, Vilain E (2003) Wnt4 overexpression disrupts normal testicular vasculature and inhibits testosterone synthesis by repressing steroidogenic factor 1/beta-catenin synergy. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 10866-71
- [70] Camperio-Ciani A, Corna F, Capiluppi C (2004) Evidence for maternally inherited factors favouring male homosexuality and promoting female fecundity. *Proc Biol Sci* **271**, 2217-21
- [71] Lahr G, Maxson SC, Mayer A, Just W, Pilgrim C, Reisert I (1995) Transcription of the Y chromosomal gene Sry in adult mouse brain. *Brain Res Mol Brain Res* **33**, 179-82
- [72] Mayer A, Lahr G, Swaab DF, Pilgrim C, Reisert I (1998) The Y-chromosomal genes SRY and ZFY are transcribed in adult human brain. *Neurogenetics* **1**, 281-8
- [73] Wu JB, Chen K, Li Y, Lau YF, Shih JC (2009) Regulation of monoamine oxidase A by the SRY gene on the Y chromosome. *FASEB J* **23**, 4029-38