

Uloga hormona i gena u razvoju spolnoga dimorfizma mozga

Marija Heffer-Lauc^{1,2}, Ivana Škrlec², Silvija Pušeljić³, Jasenka Wagner²,
Barbara Viljetić² i Katarina Vajn¹

¹ Katedra za medicinsku biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, J. Huttlera 4, Osijek

² Laboratorij za citogenetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, J. Huttlera 4, Osijek

³ Klinika za pedijatriju, Klinička bolnica Osijek, J. Huttlera 4, Osijek

Pregledni članak

UDK 612.82:577.175.6+575.1

Prispjelo: 9. rujna 2007.

Razlike u funkciji muškoga i ženskoga živčanoga sustava odražavaju se i na njegovoj građi. Strukture živčanog sustava koje se razlikuju među spolovima nazivamo spolno dimorfnim strukturama. Spolno dimorfne jezgre hipotalamusa uključene su u kontrolu osi hipotalamus - hipofiza - gonade, spolno specifičnih ponašanja, izbora spolnoga partnera te spolnoga identiteta, odnosno poistovjećivanja osobe s određenim spolom. Na razgraničenje spolno dimorfnih područja utječu kako geni tako i spolni hormoni. Androgeni, estrogeni i progesteron, svaki u svom vremenskom okviru, mogu utjecati na spolno dimorfne strukture mozga u smjeru njihove maskulinizacije, feminizacije ili defeminizacije. Pošto kritično razvojno razdoblje prođe, čak ni velike abnormalnosti hormonskoga statusa u odrasloj dobi neće promijeniti spolni identitet osobe ni njezinu spolnu orijentaciju.

Ključne riječi: Spolni dimorfizam; Mozak; Spolni identitet; Spolna orijentacija

UVOD

Spolnim dimorfizmom mozga označavamo razlike u anatomskoj građi i funkciji muškoga i ženskoga mozga. Do sada je opisano preko dvadeset spolnih razlika u veličini pojedinih jezgara mozga ili u morfologiji sinapsi u pojedinim regijama središnjega živčanoga sustava štakora te desetak razlika u veličini, obliku ili simetriji pojedinih moždanih struktura kod čovjeka (Tablica 1.).

Prva uočena morfološka razlika s obzirom na spol utvrđena je u građi štakorskoga hipotalamusa, nakon čega je i opisana razlika u građi spolno dimorfne jezgre preoptičke regije prednjega hipotalamusa (SDN-POA, *engl.* Sexually Dimorphic Nucleus of the PreOptic Area), koja je tri do četiri puta veća u mužjaka no u ženki, te je zato lako uočljiva i zanimljiva za funkcionalne studije (65, 26). U čovjeka je također SDN-POA muškarca dva puta veća nego SDN-POA u žene (84), ali se ta razlika uspostavlja tek nakon četvrte godine života, za razliku od štakora gdje je uspostavljena već do desetoga postnatalnoga dana.

U ljudskom mozgu još veću spolnu razliku po veličini i broju stanica pokazuje treća intersticijska jezgra anteriornoga hipotalamusa (INAH3, *engl.* Interstitial Nucleus of the Anterior Hypothalamus 3) koja je u muškaraca tri puta veća nego u žena (2, 13, 43). Spolno dimorfne jezgre hipotalamusa čovjeka su i ove: ležišna jezgra strije terminalis (BNST, *engl.* Bed Nucleus of the Stria Terminalis), suprahijazmatska jezgra (SCN, *engl.* SupraChiasmatic Nucleus) i Onufova jezgra koja sadrži neurone koji inerviraju mišiće zdjelice te bulbokavernozni mišić kod muškarca (Slika 1.).

Razumljivo je da će strukture u mozgu koje djeluju na os hipotalamus - hipofiza - gonade biti različite među spolovima, kao što je primjerice anteroventralna periventrikularna jezgra koja regulira cikličko lučenje gonadotropnoga otpuštajućega hormona (GNRH, *engl.* Gonadotropin - Releasing Hormone) u ženki

štakora. No, muški se i ženski mozak funkcionalno ne razlikuju samo prema kontroli produkcije hormona u gonadama već postoje i razlike u ponašanju, kognitivnim funkcijama, spolnoj orijentaciji te spolnom identitetu, odnosno vlastitom poistovjećivanju s jednim spolom.

U ljudi je teško objasniti sva spolno specifična ponašanja anatomskom razlikom u regijama mozga, dok kod nekih životinjskih vrsta postoji ponašanje tipično samo za jedan spol i zato ga se može lakše locirati u mozgu i usporediti sa suprotnim spolom ili čak hormonski manipulirati. Primjer je takvoga svojstva kompleksna pjesma koja je specijes specifična u ptica pjevice. Svrha je te pjesme privući ženku iste vrste. Unutar dvaju mjeseci otkad se izlegu, mladunci moraju 10-20 puta čuti pjesmu da bi je kasnije sami reproducirali. Ako ju ne čuju tijekom toga razdoblja, pjesme koje su u stanju proizvesti ne mogu privući ženku njihove vrste. Naprotiv, ako tijekom toga razdoblja pored pjesme svoje vrste čuju i neke druge pjesme, reproducirat će samo vlastitu (24) jer im je mozak genetički usmjeren k određenim frekvencijama i ritmovima. U ženki, koje obično ne pjevaju ili imaju mnogo jednostavniji pjev, muškim spolnim hormonima može se izazvati maskulinizacija jezgara koje kontroliraju pjev, odnosno povećanje broja upravo tih neurona.

Najbolje dokumentirana razlika u kognitivnim funkcijama, kako na životinjskom modelu tako i u ljudi, jest bolja prostorna navigacija kod muškoga spola (9, 71). Čak se i ta razlika u ljudi gubi ako se usporede muškarci i žene koji su dobri u navigaciji s muškarcima i ženama koji su u tome loši (58). Na prikazima funkcionalne MRI vidi se kako dobri navigatori za razliku od loših, neovisno o spolu, upotrebljavaju posve drugačiju strategiju navigacije. Kod dobrih navigatora vidi se aktivacija medijalnoga temporalnoga polja moždane kore, a kod loših navigatora, desne parijetalne kore.

Dok nam istraživanja spolno specifičnih ponašanja u životinja mogu pomoći u razumijevanju spolnoga ponašanja i spolne ori-

TABLICA 1. Razlike i sličnosti u spolno dimorfnim strukturama mozga štakora i čovjeka
 TABLE 1 Differences and similarities in sexually dimorphic brain structures in a rat and a man

Spolno dimorfne strukture u mozgu štakora Sexually dimorphic structures in a brain of a rat	Spolno dimorfne strukture u mozgu čovjeka Sexually dimorphic structures in a brain of a man
<p><i>Veće u mužjaka nego u ženki:</i> <i>Bigger in male than female:</i></p> <p>Spolno dimorfna jezgra preoptičkoga područja (SDN-POA) Sexually dimorphic nucleus of preoptical area (SDN-POA)</p> <p>Ventromedijalna jezgra hipotalamusa (VMH) Ventromedial hypothalamus' nucleus (VHM)</p> <p>Ležišna jezgra strije terminalis (BNST) Bed nucleus of the stria terminalis (BNST)</p> <p>Medijalna jezgra amigdale Medial nucleus of amygdala</p> <p>Medijalna preoptička jezgra hipotalamusa Medial preoptical nucleus of hypothalamus</p> <p>Ležišna jezgra olfaktornoga trakta Bed nucleus of olfactory tract</p> <p>Vomeronazalni organ Vomeronasal organ</p> <p>Spinalna jezgra bulbokavernoznoga mišića Spinal nucleus of bulbocavernous muscle</p>	<p><i>Veće u muškaraca nego u žena:</i> <i>Bigger in men than women:</i></p> <p>Spolno dimorfna jezgra preoptičkoga područja (SDN-POA) Sexually dimorphic nucleus of preoptical area (SDN-POA)</p> <p>Središnji dio ležišne jezgre strije terminalis (BNSTc) Central part of the bed nucleus of the stria terminalis (BNSTc)</p> <p>Ventralni dio ležišne jezgre strije terminalis (BNSTv) Ventral part of the bed nucleus of the stria terminalis (BNSTv)</p> <p>Druga intersticijska jezgra anteriornoga hipotalamusa (INAH-2) Second interstitial nucleus of anterior hypothalamus</p> <p>Treća intersticijska jezgra anteriornoga hipotalamusa (INAH-3) Third interstitial nucleus of anterior hypothalamus (INAH-3)</p> <p>Onufova jezgra u sakralnom dijelu leđne moždine Onuf's nucleus in sacral part of spinal chord</p>
<p><i>Veće u ženki nego u mužjaka:</i> <i>Bigger in female than in male:</i></p> <p>Anteroventralna periventrikularna jezgra Anteroventral periventricular nucleus</p> <p>Locus coeruleus</p> <p>Parastrijalna jezgra Parastrial nucleus</p>	<p><i>Veće u žena nego u muškaraca:</i> <i>Bigger in female than in male:</i></p> <p>Središnji promjer prednje komisure Central diameter of anterior commissure</p> <p>Središnji promjer corpusa callosuma Central diameter of corpus callosum</p> <p>Isthmus corpusa callosuma (ako se usporedi s muškarcima koji su isključivo dešnjaci) Isthmus corpus callosum (if compared to right-handed men)</p> <p>Massa intermedia</p>

Nasatavak
 TABLICE 1.
 Continuation of
 TABLE 1

<p><i>Razlika u morfologiji sinapsi:</i></p> <p><i>Difference in morphology of synapses</i></p> <p>Spolno dimorfna jezgra preoptičkoga područja (SDN-POA)</p> <p>Sexually dimorphic nucleus of preoptical area (SDN-POA)</p> <p>Ventromedijalna jezgra hipotalamusa (VMH)</p> <p>Ventromedial hypothalamus' nucleus (VHM)</p> <p>Medijalno preoptičko područje</p> <p>Medial preoptical area</p> <p>Arkuatna (infudibularna) jezgra hipotalamusa</p> <p>Arcuate (funnel-shaped) nucleus of hypothalamus</p> <p>Lateralni septum</p> <p>Lateral septum</p> <p>Medijalna jezgra amigdale</p> <p>Medial nucleus of amygdala</p>	<p><i>Veća asimetričnost u muškaraca:</i></p> <p><i>Greater asymmetry in men:</i></p> <p>Planum temporale</p> <hr/> <p><i>Razlike po obliku:</i></p> <p>Splenium corporis callosi (više „lukovičast“ u žena)</p> <p>Splenium corporis callosi (more „bulb-shaped“ in women)</p> <p>Suprahijazmatska jezgra (duža u žena, kuglastoga oblika u muškaraca)</p> <p>Suprachiasmatic nucleus (longer in women, spherically shaped in men)</p>
--	---

jentacije u čovjeka, spolni identitet, odnosno vlastita svijest o pripadnosti nekom spolu, može se istraživati samo u ljudi.

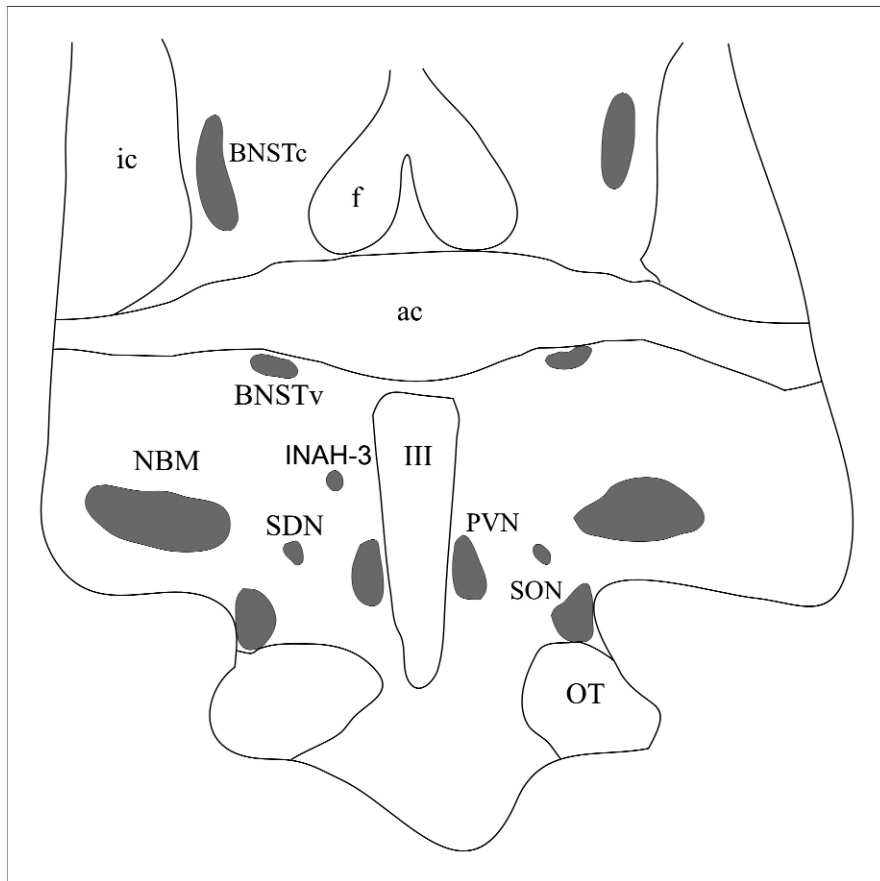
Uloga spolnih hormona u razvoju spolnoga dimorfizma mozga

Kod utjecaja spolnih hormona na živčani sustav važno je razlučiti prolazne ili aktivacijske učinke koji nastaju preko kratkotrajnoga učinka na staničnu signalizaciju te trajne ili organizacijske učinke koji nastaju zbog hormonom izazvane promjene u ekspresiji određenih gena (62). Također je važan i vremenski okvir u kojem ti hormoni djeluju na strukture mozga, odnosno hoće li djelovati perinatalno na mozak koji se razvija, u pubertetu ili na mozak odrasle osobe.

Testosteron i estrogen vežu se na receptore iz porodice jezgrinih steroidnih/tiroidnih hormonskih receptora (47). U ljudskom genomu postoji samo jedan gen za receptor androgena (AR, *engl.* Androgen Receptor), ali nekoliko različitih receptora za estrogene (ER, *engl.* Estrogen Receptor) (89). Svi jezgrini receptori za spolne hormone djeluju kao ligandom-inducirani transkripcijski čimbenici koji izazivaju remodeliranje kromatina, modifikaciju histona i konačno ekspresiju specifičnoga seta gena ranoga i kasnoga odgovora (47), što onda dovodi do trajnih ili organizacijskih učinaka.

Aromatizacijska teorija mozga postavljena je 1975. godine i ona kaže kako maskulinizaciju i defeminizaciju mozga zapravo izvođači 17-β estradiol (E2) koji nastaje djelovanjem enzima aromataze iz testosterona (57), a ne sam testosteron. Kod muškoga čeda, testosteron prelazi krvno-moždanu barijeru i pod djelovanjem enzima aromataze hidroksilira se u 17-β estradiol i djeluje na receptore estrogena. Ako se radi o ženskom čedu izvor su estradiola i majčine i djetetove gonade, ali je mozak ipak zaštićen od estradiola i maskulinizacije zahvaljujući afinitetu serumskoga alfa-fetoproteina za estradiol (5). Potvrda te teorije bio je eksperiment kada je načinjena ovarijektomija na postnatalnim ženkama štakora, u kojem nije došlo do poremećaja u lučenju GNRH niti u spolnom ponašanju ženki te eksperiment u kojem su ženke štakora koje su bile prenatalno izložene testosteronu razvile tipično muško spolno ponašanje. Toj teoriji u prilog ide i činjenica da žene (46,XX) s prenatalnim početkom kongenitalne adrenalne hiperplazije, poremećaja u kojem dolazi do povećanoga izlučivanja androgena iz nadbubrežnih žlijezda, imaju veću incidenciju biseksualne orijentacije te iskazuju tipično muška obilježja u nekim aspektima ponašanja (17).

U odraslih štakora aromataza je pronađena u sljedećim spolno dimorfnim područjima mozga: medijalnoj amigdali, BNST, medijalnoj preoptičkoj jezgri, periventrikularnom preoptičkom području (PVPOA, *engl.* ParaVentricular PreOptic Area), anteriornom hipotalamusu i ventromedijalnoj jezgri hipotalamusa (VMH, *engl.* VentroMedial nucleus of Hypothalamus) (72, 81).



SLIKA 1.

Shema spolno dimorfnih jezgara hipotalamusa u čovjeka. Spolno dimorfne jezgre: SDN, spolno dimorfna jezgra preoptičkog područja; BNSTc, ležišna jezgra strije terminalis (središnji dio); BNSTv, ležišna jezgra strije terminalis (ventralni dio); INAH-3, treća intersticijska jezgra anteriornoga hipotalamusa. Ostale strukture: ic, interna kapsula; f, forniks; ac, prednja (anteriorna komisura); III, treća moždana komora; NBM, nucleus basalis Meynert; PVN, paraventrikularna jezgra, SON, supraoptička jezgra; OT, optički trakt.

FIGURE 1

Shematic presentation of sexually dimorphic nuclei of hypothalamus in men. Sexually dimorphic nuclei: SDN, sexually dimorphic nucleus of preoptical area; BNSTc, bed nucleus of the stria terminalis (central part); BNSTv, bed nucleus of the stria terminalis (ventral part); INAH-3, third interstitial nucleus of anterior hypothalamus. Other structures: ic, internal capsule; f, fornix; ac, anterior commissure; III, third brain chamber; NBM, nucleus basalis Meynert; PVN, paraventricular nucleus, SON, supraoptical nucleus; OT, optical tract.

S obzirom da se alfa-fetoprotein, koji sintetiziraju endodermalne stanice žumanjčane vreće, hepatociti i stanice gastrointestinalnoga sustava, može pronaći i unutar neurona (25), neko vrijeme nije bilo sigurno može li on služiti kao nosač koji aktivno unosi estradiol u mozak, umjesto da ga vezanjem blokira kako ne bi došao do mozga. Dvojba je konačno riješena eksperimentima na AFP^{-/-} miševima kojima je ugašen gen za alfa-fetoprotein te AFP^{-/-} ženke doživljavaju maskulinizaciju i defeminizaciju spolno dimorfnih regija mozga uslijed prenatalne ekspozicije estradiolu (5). Ako se u tih ženki zaustavi sinteza estradiola, one se svedjedno nesmetano razvijaju u ženke.

No alfa-fetoprotein ima znatno veći afinitet za estradiol u glodavaca nego u primata (87) te ne štiti u potpunosti žensko čedo od perinatalnoga utjecaja estradiola. Zato se smatra da je uloga estradiola u maskulinizaciji mozga kod ljudi i drugih primata relativno mala (93). Naprotiv, ako uslijed defekta aromataze u

mozgu i svim ostalim tkivima ne nastaje 17-β estradiol, te osobe imaju samo testosteron i fenotipski su muškarci s normalnim muškim spolnim identitetom (27, 14), no nešto nižega libida koji pozitivno reagira na terapiju s estradiolom. Iz toga proizlazi da je testosteron, uz pretpostavku funkcionalnoga receptora androgena, u kombinaciji sa socijalnim kontekstom i uvjetima odgoja, dovoljan za maskulinizaciju mozga čovjeka.

Veličina spolno dimorfnih jezgara ovisi ne samo o prenatalnoj izloženosti spolnim hormonima već i o hormonima uzrokovanj postnatalnoj apoptotičkoj smrti (90). Tako testosteron štiti neurone SDN-POA od apoptoze, dok u anteroventralnoj periventrikularnoj jezgri potiče apoptozu neurona, pa je ta jezgra veća u ženki štakora.

Uloga gena u razvoju spolnoga dimorfizma mozga

Osobe sa sindromom potpune neosjetljivosti na androgene (CAIS, *engl.* Complete Androgen Insensitivity Syndrome) imaju normalan muški spolni komplement (46, XY), normalan gen SRY (*engl.* Sex-determining Region Y) te testise smještene intraabdominalno ili ingvinalno koji luče testosteron u normalnim ili čak povišenim koncentracijama. Sindrom je posljedica mutacije gena za receptor androgena (AR) koja se nasljeđuje X-vezano recesivno pa takve osobe imaju ženske vanjske spolne organe i sekundarne spolne karakteristike, osjećaju se kao žene te kod njih nije primijećena ništa veća učestalost homoseksualnosti nego u normalnoj populaciji. S obzirom da imaju normalne ili povišene koncentracije testosterona, prema aromatizacijskoj teoriji mogli bismo očekivati da će im mozak biti maskuliniziran te da će ispoljavati spolno ponašanje i identitet tipičan za muškarce, no tomu nije tako.

Postoje dva životinjska modela potpune neosjetljivosti na androgene s nefunkcionalnim genom za receptor androgena (AR). Jedan je štakorski model u kojemu je defekt receptora posljedica zamjene jednoga para baza (96) pa je protein normalne duljine, ali nefunkcionalan, a drugi je mišji model u kojemu je defekt posljedica delecije jednoga para baza koja dovodi do pomaka okvira čitanja i preuranjenoga STOP kodona pa receptor praktično nedostaje na stanicama (29, 55). Ti su modeli zanimljivi zato što omogućuju istraživanje razvitka ženskih vanjskih spolnih organa i mozga usprkos muškom spolnom komplementu i muškim gonadama. U obama modelima izučavaju se samo fenotipske ženke s muškim spolnim komplementom, jer su fenotipske ženke sa ženskim spolnim komplementom heterozigoti na mutaciju u AR. Štakorski model bolje imitira poremećaj kod čovjeka jer je popraćen visokim serumskim koncentracijama testosterona u odnosu na životinje divljega tipa (74) baš kao što je slučaj u žena s CAIS-om (91). Studije modela miša s onemogućenom sintezom proteina AR pokazuju kako je interakcija testosterona i funkcionalnoga AR-a nužna za remodeliranje kostiju (36), metabolizam lipida (75) i maskulinizaciju mozga mužjaka (76). Prvo se mislilo da taj receptor nema nikakvu funkciju u ženskoj fiziologiji, no naknadne studije ženki s nefunkcionalnim AR-om pokazuju da kod njih dolazi do preuranjenoga zastoja rada ovarija (82).

Učinkat isključivanja gena AR na tjelesnu masu i masu mozga obrnut je od učinka na spolno dimorfne jezgre mozga. Dok su tjelesna masa i masa mozga između vrijednosti za mužjake i ženke (maskulinizacija), specifične spolno dimorfne jezgre djelomice su ili potpuno feminizirane. U mozgu glodavaca opisano je znatno više spolno dimorfnih jezgara no u čovjeka. Od svih opisanih spolno dimorfnih područja mozga samo su dva veća u ženki nego u mužjaka: locus coeruleus (LC) i anteroventralna periventrikularna jezgra hipotalamusa koja je nužna za indukciju lučenja GnRH kojim se inducira ovulacija u miševa (83). Kod životinjskoga modela CAIS-a, uslijed nedostatka AR-a, potpuno su feminizirane sljedeće jezgre: suprahijazmatska jezgra prednjega hipotalamusa (SCN), koja služi kao biološki sat i u glodavaca, a i u ljudi; ventromedijalni hipotalamus (VMH), osobito dorzomedijalna i ventrolateralna regija, koji ima funkciju u prepoznavanju heteroseksualnoga partnera u ženki i tipičnom roditeljskom ponašanju ženki; ležišna jezgra strije terminalis (BNST) koja ima važnu ulogu u socijalnom i reproduktivnom ponašanju, a njena spolno dimorfna inervacija arginin

vazopresin vlaknima ima ulogu u stvaranju dugotrajnih veza, roditeljskom i agresivnom ponašanju (16); locus coeruleus (LC), jezgra moždanoga debla, značajno veća u ženki nego mužjaka, koja sudjeluje u fiziološkom odgovoru na stres i paničnim reakcijama te spinalna jezgra bulbocavernosusa koja omogućuje spolno ponašanje i dovodi do erekcije, kako u glodavaca tako i u ljudi. Svega dvije spolno dimorfne jezgre u modelu CAIS doživljavaju maskulinizaciju umjesto feminizacije: spolno dimorfna jezgra preoptičke regije (SDN-POA) i lateralni septum (56, 80). Jedna od spolno dimorfnih jezgara, posterodorzalna medijalna amigdala, važna za procesiranje olfaktornih i feromonskih impulsa koji reguliraju neke aspekte muškoga spolnoga ponašanja, ostaje intermedijarne veličine kod modela CAIS (56). Ukupni efekt feminizacije mozga modela CAIS iskazuje se promjenama u ponašanju: slabiji su rezultati na testovima prostorne orijentacije (34), veća je anksioznost (70) i javlja se manja agresija (50).

Iz tih životinjskih studija može se zaključiti da je za maskulinizaciju jezgara SCN, VMH, BNST, LC i spinalnu jezgru bulbocavernosusa nužan testosteron i AR, dok je za maskulinizaciju SDN-POA i lateralnoga septuma dovoljan 17- β estradiol.

Muški i ženski mozak razlikuju se i po distribuciji estrogenskih receptora (ER) i ta je razlika nepovratna posljedica neonatalne izloženosti spolnim hormonima. Estrogenski (i progesteronski receptori) pronađeni su u SDN - POA, VMH-u te periventrikularnoj jezgri. Do sada su opisana dva jezgrina receptora za estradiol, ER α i ER β , koji djeluju kao inducibilni transkripcijski čimbenici. Iako se već dugo smatra kako postoje membranski oblici tih receptora (64), nedavno je opisan ER-X (92), membranski receptor tipičan za fetalni i rani postnatalni razvoj mozga. Estradiol djeluje na svoje receptore prelazeći krvno-moždanu barijeru, ili nastaje hidroksilacijom testosterona, a sve je više naznaka kako mozak ima sposobnost vlastite sinteze estradiola iz kolesterola (30, 78). Estradiol u mozgu teško je mjeriti, ali je zato jednostavno dokazati protein ER i njegovu mRNA (6, 21). Modeli miša s isključenim genima za ER omogućuju razumijevanje razvitka mozga na koji dominantan učinak ima testosteron. Prvi model miša s isključenim receptorom ER α (46) imao je deficit reproduktivnoga ponašanja kao posljedicu poremećaja povratne veze hipotalamus-hipofizagonade. Uskoro je otkriven i drugi receptor ER β te načinjen model miša u kojemu je gen ER β isključen (39). Kako je imao blaži deficit reproduktivnoga ponašanja, pokazalo se da je taj receptor više eksprimiran izvan hipotalamusa, posebno u hipokampusu i malom mozgu (44) što je dovedeno u vezu s nekim tipovima ponašanja koja nisu izravno reproduktivna. Početne pretpostavke kako se ta dva receptora međusobno isključuju zamijenjene su opisivanjem triju vrsta interakcije koje reguliraju različite vrste ponašanja. Kod prostorne orijentacije ER β djeluje kao antagonist ER α , stvarajući s njim heterodimer (45). Estradiol povećava lučenje neuropeptida oksitocina, a receptori ER α i ER β pri tome djeluju sinergistički (48). Treća je interakcija estrogenskih receptora sekvencijalna, a bitna je za aktivaciju i organizaciju spolno specifičnoga reproduktivnoga ponašanja. U mužjaka neonatalnu aktivaciju ER β zamjenjuje aktivacija ER α u odrasloj dobi, što dovodi do defeminizacije štakorskoga ponašanja i nepojavljivanja lordoze pri parenju; kod ženki izostaje neonatalna aktivacija ER β , dok normalno dolazi do aktivacije ER α u odrasloj dobi, što dovodi do lordoze pri parenju (41).

Utjecaj spolnog dimorfizma mozga na spolni identitet

Odrasle osobe imaju snažan osjećaj muškoga ili ženskoga identiteta. Identifikacija s nekim spolom uspostavlja se vrlo rano. Prve studije spolnoga identiteta pretpostavljale su da se on uspostavlja u starosti od 18 mjeseci do 4. godine života (53, 54), praktično istodobno s razvojem govora i mogućnošću da se to iskaže. Višegodišnje praćenje osoba kojima je radi nesretnih okolnosti vrlo rano u životu promijenjen spol ili su rođene s nerazgovijetnim spolnim oznakama, pokazuje da do spolne identifikacije dolazi mnogo ranije, neposredno oko rođenja (67). Dijete rođeno s dvosmislenim vanjskim i/ili unutrašnjim spolnim organima ne može iskazati svoj osjećaj pripadnosti nekom spolu, a kliničar, u dogovoru s roditeljima, mora donijeti racionalnu procjenu spola koja će biti najbolje usklađena sa spolnim identitetom koje će dijete tek iskazati. Kriteriji za određivanje spola uključuju sljedeće: procjenu buduće spolne funkcije i plodnosti, mogućnost rekonstrukcije normalnoga izgleda spolovila i stabilnost psihičke spolne identifikacije. U našoj se kulturi podrazumijeva da će odluka o spolu djeteta prema kojem će ga se odgajati biti donesena odmah po rođenju, odnosno najkasnije do njegova izlaska iz bolnice, kako bi se izbjegla stigmatizacija. To je u skladu i s preporukama društava za pedijatrijsku endokrinologiju (42) o postupanju u slučajevima poremećaja razvoja spola. Unatoč tomu, postoje društva u kojima je dijete odgajano prema jednom spolu, ali je prihvatljivo i da ga promijeni do kraja puberteta (33) jer se ta pojava iskazala kroz nekoliko generacija u velikim obiteljima. Pojava je prvi puta uočena i opisana u Dominikanskoj Republici (31), potom u obitelji iz Dallasa (94) te u velikim obiteljima s Nove Gvineje (32) i iz Turske (1). U svim tim slučajevima radilo se o deficitu enzima 5 α -reduktaze koji katalizira hidroksilaciju testosterona u dihidrotestosteron. Kako je dihidrotestosteron ključni hormon za razvoj muških vanjskih spolnih organa, njegov se nedostatak pri porodu iskazuje kao muški pseudohermafroditizam, a djetetu često bude dodijeljen ženski spol. Tek kad u pubertetu dođe do drugoga vala lučenja testosterona, koji je nadomjestan u tolikoj mjeri da dođe do punoga razvoja muških spolnih organa, ta djeca inzistiraju na promjeni spola s kojim su potpuno psihički identificirana.

Iako se pozornost obično usmjerava k izgledu vanjskih spolnih organa i gonada, zapravo psihička spolna identifikacija nadjačava sve tjelesne karakteristike. Najbolji je primjer dominacije psihičkoga spolnoga identiteta nad fizičkim slučaj identičnih blizanaca rođenih početkom šezdesetih godina. Dječaci su sa sedam mjeseci podvrgnuti cirkumciziji u svrhu liječenja fimoze prilikom koje je, nepažnjom kirurga koji se služio elektrokauterizacijom, jedan od blizanaca pretrpio veliku opekotinu penisa (15). Prvo je obiteljski liječnik predložio da se taj dječak odgaja kao djevojčica jer mu se učinilo da će njegov odrasli heteroseksualni život kao muškarca biti onemogućen. S mišljenjem se složio i eminentni stručnjak za istraživanje spola John Money, koji je predložio kastraciju. On se bavio osobama s poremećajima spolnoga razvoja, koje su se prema njegovim zapažanjima u gotovo 95% slučajeva priklonile spolu koji im je odabran pri rođenju (53). Zbog toga je smatrao da su djeca prilikom rođenja neutralna te da je izgled njihovih vanjskih spolnih organa i socijalno okruženje presudno za kasniju spolnu identifikaciju. U to vrijeme nije bio poznat utjecaj fetalne i perinatalne ekspozicije androgenima na maskulinizaciju mozga, a rekonstrukcije vagine bile su daleko uspješnije od funkcionalne rekonstrukcije penisa.

Sa sedamnaest mjeseci dijete je podvrgnuto zahvatu uklanjanja gonada i rekonstrukciji vulve. Sljedećih dvanaest godina oboje je djece dolazilo na godišnje kontrole kojima se nastojao pratiti njihov psihofizički razvoj. Liječničkom se timu činilo da jedan od identičnih blizanaca slijedi normalni muški, a drugi normalni ženski razvoj (52). U istraživanjima ljudskoga ponašanja najveću težinu imaju ona istraživanja koja prate jednojajčane blizance, zato se primjer jednojajčanoga blizanca kod kojega je identifikacija sa ženskim spolom potpuno uspjela, smatrao dokazom kako su spolne razlike posljedica kulturnoga kondicioniranja te je i bio medijski istican (11, 51). Preporuku koja je dolazila od tako uglednoga stručnjaka i institucije zdušno je prihvatila medicinska zajednica pa se pretpostavlja da je u narednih dvadeset i pet godina načinjeno oko 15 000 operacija promjene spola u dječjoj dobi.

(http://www.healthyplace.com/Communities/Gender/intersexuals/article_john_joan_6.htm).

Ono što je promaknulo liječničkom timu koji je blizance promatrao nekoliko sati godišnje, nije promaknulo njihovim vršnjacima (15) koji su ih promatrali u neobveznim i nenamještenim situacijama. Dječak kojemu je promijenjen spol razvio je tipično muško ponašanje (hod, geste, odabir igara, odabir društva) te je polako izoliran iz ženskoga društva, najviše zbog tvrdoglave navike da mokri stojeći. Po ulasku u pubertet propisana mu je nadomjesna terapija estrogenima koju je pokušavao izbjeći. U dobi od četrnaest godina doznao je istinu o svom stanju koju je prihvatio s olakšanjem. Ubrzo je podvrgnut korektivnoj mastektomiji i plastici penisa. Rad kojim je medicinska javnost upoznata sa stvarnim posljedicama zamjene spola toga djeteta (19) isprva dugo nije prolazio recenzije, a po objavljivanju je izazvao opsežne stručne polemike (8, 66, 79, 92) da bi konačno doveo do potpune promjene odnosa struke prema promjenama spola u ranoj dobi (20, 67). Iako su se prve kritike popularne teorije o spolnoj neutralnosti u ranoj dječjoj dobi pojavile još 1965. (18), tek je sljedećih trideset godina istraživanje bioloških razlika u građi muškoga i ženskoga mozga konačno i dovelo do promjene mišljenja.

Istraživanjima na transeksualnim osobama, odnosno osobama koje imaju poremećaj spolnog identiteta, pronađena je neuroanatomska podloga spolnoga identiteta. Naime, transeksualne osobe imaju jak osjećaj da su zarobljene u tijelu drugoga spola, odnosno njihov se spolni identitet ne slaže s njihovim genetskim, gonadnim i fenotipskim spolom. Prije desetak godina nizozemski istraživač Swaab utvrdio je da uistinu postoji razlika u veličini centralnoga dijela ležišne jezgre strije terminalis (BNSTc) i INAH-3 tako da su one u muškaraca veće nego u žena i transeksualaca muškarac-prema-žena (97, 40), dok su kod transeksualaca žena-prema-muškarac veličine BNSTc i INAH-3 kao u normalnih muškaraca. Također je pokazano da veličina tih jezgara nema veze s varijacijama hormona u odrasloj dobi, odnosno s hormonskim terapijama koje te osobe primaju kao ni sa spolnom orijentacijom. Kakav je utjecaj hormona i gena na veličinu tih jezgara, odnosno na razvoj spolnoga identiteta tek je predmet budućih istraživanja.

Utjecaj spolnoga dimorfizma mozga na spolnu orijentaciju

Posljednjih godina mnogo je istraživanja usmjereno na neuroanatomsku podlogu homoseksualnosti. Homoseksualne žene osjećaju se kao žene, a homoseksualni muškarci kao muškarci što znači da ovdje ne postoji razilaženje između fenotipskoga spola i spolnoga identiteta kao što je slučaj kod transeksualnih osoba.

Nekoliko je strukturnih razlika u građi mozga pronađeno između homoseksualnih i heteroseksualnih muškaraca. Suprahijazmatska jezgra je u homoseksualnih muškaraca veća po volumenu nego u heteroseksualnih muškaraca, dok je INAH-3 manji, odnosno veličine kao u heteroseksualnih ženskih osoba (85, 86). Kod homoseksualnih muškaraca također je primijećeno da im je veći promjer mediosagitalnoga područja anteriorne komisure, čak i više nego kod žena (3).

Izbor spolnoga partnera i spolno ponašanje može se promatrati i na životinjskim modelima. Primjerice kod štakora se prati spolno ponašanje koje je tipično za tu vrstu: ženke se tjeraju samo u vrijeme estrusa koji se ponavlja svakih četiri do pet dana, a u blizini mužjaka zauzimaju karakteristični stav lordoze, dok se mužjaci tjeraju uvijek u blizini ženki što ispoljavaju uspinjanjem na zdjelične kosti ženke. Ženke neposredno prije okota prave gnijezdo i brinu se za mlade na karakterističan način koji smatramo majčinskim ponašanjem. Za sve neprimare tipično je da svako spolno ponašanje, od izbora spolnoga partnera do brige za mladunce, ovisi o tjelesnom mirisu i njegovoj interpretaciji uz pomoć vomeronazalnoga organa i kortikalnih regija koje su povezane s amigdalom i preoptičkom regijom hipotalamusa (37). Načinjena su brojna istraživanja u kojima je istražena sklonost prema heteroseksualnom partneru nakon kastracije i manipulacije hormonskoga statusa životinja ovisno o njuhu životinje (7). U svim tim istraživanjima prisutan je problem interpretacije ponašanja mužjaka kod kojih treba razgraničiti je li njuškanje stelje mužjaka vezano uz spolnu sklonost k mužjacima ili je dio obrambenoga ponašanja u svrhu identifikacije potencijalnoga uljeza na vlastitom teritoriju. No, ako se potpuno isključi osjet mirisa materijalom deponiranim u nazalne sinuse, eksperimentalni će tvorovi izgubiti sklonost prema heteroseksualnom partneru (37), što govori u prilog činjenici da je miris bitan čimbenik prepoznavanja spolnoga partnera u tih eksperimentalnih životinja. U procesiranju toga osjeta sudjeluje medijalna preoptička area i ventrolateralni dio ventromedijalne jezgre hipotalamusa (VMH). VMH doživljava aktivaciju samo u ženki koje osjete miris mužjaka. Neuron VMH imaju receptore za estradiol ($ER\alpha$) (88) pa možda imaju ulogu u oblikovanju ženske sklonosti prema mužjacima za koju se smatra da je ovisna o indukciji estrogenom. U većine istraživanih eksperimentalnih životinja sposobnost detekcije mirisa kvantitativno je i kvalitativno različita za dva spola (22, 23).

Bilateralne lezije SDN-POA kastriranih odraslih mužjaka tretiranih testosteronom ili estrogenom izazivaju promjenu njihove sklonosti prema ženkama u fazi estrusa k sklonosti prema mužjacima na modelima eksperimentalnoga tvora i štakora (59, 38, 60). Ista lezija na kastriranim ženkama tretiranim estrogenom ili testosteronom ne dovodi do promjene njihove sklonosti prema mužjacima. Iz toga proizlazi da SDN-POA ima funkciju u oblikovanju sklonosti mužjaka prema ženkama, ali ne i obrnuto.

To je nalaz koji je suprotan onomu na ventromedijalnoj hipotalamičkoj jezgri (VMH) koja je presudna za izbor heteroseksualnoga partnera kod ženki. Neuron SDN-POA jezgre imaju brojne receptore za estrogen, a u mužjaka je aktivnost aromataze i količina mRNA za taj enzim značajno viša nego u ženki (61, 69, 73). Iz toga zaključujemo da su SDN-POA i VMH najbolji kandidati za spolno dimorfne jezgre vezane uz reproduktivno ponašanje i spolnu orijentaciju.

Kod primata je osjet vida potisnuo osjet mirisa, a pogotovo reakcije na feromone koji više nisu primarni okidač spolnoga ponašanja te je došlo do regresije vomeronazalnoga organa. Za sada je ustanovljen samo jedan mogući ljudski feromon, 4,16-androstadien-3-one (AND) (49). Zanimljivo je da njegova aplikacija osobama čije se reakcije prate s pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) daje rezultate vrlo slične onima dobivenim na životinjama. Heteroseksualne žene i homoseksualni muškarci doživljavaju aktivaciju SDN-POA i VMH-a, dok heteroseksualni muškarci i homoseksualne žene nemaju nikakvu reakciju (77, 10).

Iako je moguće da je utjecaj hormona na spolnu diferencijaciju mozga važan za nastanak homoseksualnosti, na studijama blizanaca i analizama obiteljskih stabala primijećeno je da homoseksualnost ima i djelomičnu genetsku podlogu. Primjerice, vjerojatnost je da su oba muška jednogajčana blizanca homoseksualci 52%, dok je vjerojatnost da su oba dvojajčana blizanca homoseksualci 22%, a da su dva brata od kojih je jedan usvojen obojica homoseksualci vjerojatnost je 11% (4). Dean Hamer proveo je istraživanje na regijama X kromosoma u 40 pari braće koji su bili homoseksualci te je na 33 para našao istu regiju nazvanu Xq28, što dovodi do zaključka da se možda u toj regiji nalaze geni koji determiniraju spolnu orijentaciju (28).

ZAKLJUČAK

Istraživanja spolnih razlika u građi mozga u početku su bila obilježena istim pogrešnim pretpostavkama kao i istraživanja ljudske inteligencije. Prvo se mislilo da je veličina mozga odlika više inteligencije i muškoga mozga, no anatomije mozga posebno inteligentnih ljudi (95) pokazale su da to nije pravo objašnjenje. Od nedavno možemo promatrati kako funkcionira živi ljudski mozak dok izvršava neki zadatak i polako nam postaje jasno da različiti ljudi za izvršenje istoga zadatka koriste druge neuronske krugove (35) ili da su ti neuronski krugovi drugačije građeni, pa je to bolje objašnjenje za razlike među spolovima i u inteligenciji. Iako postoje anatomske razlike u mozgu među spolovima, one su samo vrhunac ledenjaka koji počiva na genetskim i molekularnim razlikama, primjerice u broju i efikasnosti transportnih proteina za neurotransmitere, što se iskazuje kroz razlike u ponašanju, spolnom identitetu i sklonosti nekim mentalnim poremećajima.

Istraživanja utjecaja gena i/ili okoline na pojavu homoseksualnosti pokazuju nam da postoje i neuroanatomske razlike koje nastaju pod utjecajem hormona i genske razlike, a da nije ni zanemariv utjecaj odgoja i društvenoga okruženja.

Iako nam je jasno da postoji neuroanatomska podloga spolnoga identiteta, još uvijek je nepoznat mehanizam i vremenski okvir u kojemu dolazi do uspostavljanja spolnoga identiteta (12). Unatoč tomu, potpuno je jasno da se perinatalni utjecaj androgena na

maskulinizaciju mozga ne smije zanemariti ni u slučajevima interseksualnosti (istinskoga ili pseudo-hermafroditizma), a pogotovo ne u slučaju jasnoga fenotipskoga spola (63, 68).

LITERATURA

1. Akgun S, Ertel N, Imperato-McGinley J, Sayli B, Shackleton CHL. Familial male pseudohermaphroditism in a Turkish village due to 5 α -reductase deficiency. *Am J Med.* 1986;81:267-74.
2. Allen LS, Hines M, Shryne JE, Gorski RA. Two sexually dimorphic nuclei in the human brain. *J Neurosci.* 1989;9:497-506.
3. Allen LS, Gorski RA. Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:7199-202.
4. Bailey JM, Pillard RC. A genetic study of male sexual orientation. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48(12):1089-96.
5. Bakker J, De Mees C, Douhard Q, Balthazart J, Gabant P, Szpirer J, Szpirer C. Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. *Nat Neurosci.* 2006;9(2):220-6.
6. Bakker J, Pool CW, Sonnemans M, van Leeuwen FW, Slob AK. Quantitative estimation of estrogen and androgen receptor-immunoreactive cells in the forebrain of neonatally estrogen-deprived male rats. *Neuroscience.* 1997;77:911-9.
7. Baum MJ. Mammalian animal models of psychosexual differentiation: when is 'translation' to the human situation possible? *Horm Behav.* 2006;50(4):579-88.
8. Benjamin JT. Sex reassignment at birth. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(10):1062-4.
9. Berger-Sweeney J, Arnold A, Gabeau D, Mills J. Sex differences in learning and memory in mice: effects of sequence of testing and cholinergic blockade. *Behav Neurosci.* 1995;109(5):859-73.
10. Berglund H, Lindstrom P, Savic I. Brain response to putative pheromones in lesbian women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:8269-74.
11. Biological imperatives. *Time.* January 8, 1973; 34.
12. Bradley SJ, Oliver GD, Chernick AB, Zucker KJ. Experiment of nurture: ablation penis at 2 months, sex reassignment at 7 months, and a psychosexual follow-up in young adulthood. *Pediatrics.* 1998;102(1):9.
13. Byne W, Tobet S, Mattiace LA, Lasco MS, Kemether E, Edgar MA, Morgello S, Buchsbaum MS, Jones LB. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of variation with sex, sexual orientation, and HIV status. *Horm Behav.* 2001;40(2):86-92.
14. Carani C, Rochira V, Faustini-Fustini M, Balestrieri A, Granata AR. Role of oestrogen in male sexual behaviour: insights from the natural model of aromatase deficiency. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 1999;51(4):517-24.
15. Colapinto J. The true story of John/Joan. *Rolling Stone.* 2000.
16. De Vries GJ, Panzica GC. Sexual differentiation of central vasopressin and vasotocin systems in vertebrates: different mechanisms, similar endpoints. *Neurosci.* 2006;138(3):947-55.
17. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2005;34(4):389-97.
18. Diamond M. A critical evaluation of the ontogeny of human sexual behavior. *Q Rev Biol.* 1965;40:147-75.
19. Diamond M, Sigmundson HK. Sex reassignment at birth: long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997a;151:298-304.
20. Diamond M, Sigmundson HK. Management of intersexuality: guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:1046-50.
21. Don Carlos LL. Developmental profile and regulation of estrogen receptor (ER) mRNA expression in the preoptic area of prenatal rats. *Dev Brain Res.* 1996;20:224-33.
22. Dorries KM. Sex difference in olfactory sensitivity to the boar chemosignal, androstenone, in the domestic pig. *Anim Behav.* 1991;42:403-11.
23. Dorries KM, Adkins-Regan E, Halpern BP. Olfactory sensitivity to the pheromone, androstenone, is sexually dimorphic in the pig. *Physiol Behav.* 1995;57:255-9.
24. Doupe AJ, Kuhl PK. Birdsong and human speech: common themes and mechanisms. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:567-631.
25. Forger NG, Breedlove SM. Sexual dimorphism in human and canine spinal cord: role of early androgen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(19):7527-31.
26. Gorski RA, Gordon JH, Shryne JE, Southam AM. Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Res.* 1978;148(2):333-46.
27. Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4677-94.
28. Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, Hu N, Pattatucci AM. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science.* 1993;261(5119):321-7.
29. He WW, Kumar MV, Tindall DJ. A frame-shift mutation in the androgen receptor gene causes complete androgen insensitivity in the testicular-feminized mouse. *Nucleic Acids Res.* 1991;19(9):2373-8.
30. Holloway CC, Clayton DF. Estrogen synthesis in the male brain triggers development of the avian song control pathway *in vitro*. *Nat Neurosci.* 2001;4:170-5.
31. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science.* 1974;186:1213-6.
32. Imperato-McGinley J, Miller M, Wilson JD, Peterson RE, Shackleton CHL, Gajdusek DC. A cluster of male pseudohermaphrodites with 5 α -reductase deficiency in Papua New Guinea. *Clin Endocrinol.* 1991;34:293-8.
33. Imperato-McGinley J, Zhu YS. Gender and behavior in subjects with genetic defects in male sexual differentiation. In: Pfaff et al. (eds.). *Hormones Brain Behav.* 2002;5(92):303-45.
34. Jones BA, Watson NV. Spatial memory performance in androgen insensitive male rats. *Physiol Behav.* 2005;85(2):135-41.
35. Jung RE, Haier RJ. The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci.* 2007;30(2):135-54.
36. Kawano H, Sato T, Yamada T, Matsumoto T, Sekine K, Watanabe T, Nakamura T, Fukuda T, Yoshimura K, Yoshizawa T, Aihara K, Yamamoto Y, Nakamichi Y, Metzger D, Chambon P, Nakamura K, Kawaguchi H, Kato S. Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(16):9416-21.
37. Kelliher KR, Baum MJ. Nares occlusion eliminates heterosexual partner selection without disrupting coitus in ferrets of both sexes. *J Neurosci.* 2001;21(5):5832-40.
38. Kindon HA, Baum MJ, Paredes RJ. Medial preoptic/anterior hypothalamic lesions induce a female-typical profile of sexual partner preference in male ferrets. *Horm Behav.* 1996;30:514-27.
39. Krege JH, Hodgson JB, Couse JF, Warner M, Malher JF, Sar M, Korach KS, Gustafsson JA, Smithies O. Generation and reproductive phenotypes of mice lacking estrogen receptor beta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:15677-82.
40. Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):2034-41.
41. Kudwa AE, Michopoulos V, Gatewood JD, Rissman EF. Roles of estrogen receptors alpha and beta in differentiation of mouse sexual behavior. *Neuroscience.* 2006;138:921-8.
42. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics.* 2006;118(2):488-500.
43. LeVay S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science.* 1991;153(5023):1034-37.
44. Li X, Schwartz PE, Rissman EF. Distribution of estrogen receptor-beta-like immunoreactivity in rat forebrain. *Neuroendocrinology.* 1997;66:63-7.
45. Lindberg MK, Moverare S, Skrtic S, Gao H, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA, Ohlsson C. Estrogen receptor (ER)-beta reduces Eralpha-regulated gene transcription, supporting a "ying yang" relationship between Eralpha and Erbeta in mice. *Mol Endocrinol.* 2003;17:2003-8.
46. Lubahn DB, Moyer JS, Golding TS, Couse JF, Korach KS, Smithies O. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:11162-6.
47. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, Blumberg B, Kastner P, Mark M, Chambon P, Evans R. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell.* 1995;83:835-9.

48. McCarthy MM. Estrogen modulation of oxytocin and its relation to behavior. *Adv Exp Med Biol.* 1995;395:235-45.
49. McClintock MK. Pheromones, odors, and vasanas: the neuroendocrinology of social chemosignals in humans and animals. U: Pfaff DW, Arnold AP, Fahrbach SE, Etgen AM, Rubin RT, urednici. *Hormones, Brain and Behavior.* Vol. 1. San Diego: Academic Press; 2002. str.797-870.
50. Meaney MJ, Stewart J, Poulin P, McEwen BS. Sexual differentiation of social play in rat pups is mediated by the neonatal androgen-receptor system. *Neuroendocrinology.* 1983;37(2):85-90.
51. Millett K. *Sexual Politics.* Urbana and Chicago: University of Illinois Press; 1970.
52. Money J. Ablatio penis: normal male infant sex-reassigned as a girl. *Arch Sex Behav.* 1975;4:65-71.
53. Money J, Hampson JG, Hampson JL. Hermaphroditism: recommendations concerning assignment of sex, change of sex, and psychologic management. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1955;97:284-300.
54. Money J, Ogunro C. Behavioral sexology: ten cases of genetic male intersexuality with impaired prenatal and pubertal androgenization. *Arch Sex Behav.* 1974;3:181.
55. Monks DA, Johansen JA, Mo K, Rao P, Eagleson B, Yu Z, Lieberman AP, Breedlove SM, Jordan CL. Overexpression of wild-type androgen receptor in muscle recapitulates polyglutamine disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(46):18259-64.
56. Morris JA, Jordan CL, Breedlove SM. Partial demasculinization of several brain regions in adult male (XY) rats with a dysfunctional androgen receptor gene. *J Comp Neurol.* 2005;487(2):217-26.
57. Naftolin F, Ryan KJ, Davies IJ, Petro Z, Kuhn M. The formation and metabolism of estrogens in brain tissues. *Adv Biosci.* 1975;15:105-21.
58. Ohnishi T, Matsuda H, Hirakata M, Ugawa Y. Navigation ability dependent neural activation in the human brain: an fMRI study. *Neurosci Res* 2006;55(4):361-9.
59. Paredes RG, Baum MJ. Altered sexual partner preference in male ferrets given excitotoxic lesions of the preoptic area/anterior hypothalamus. *J Neurosci.* 1995;15(10):6619-30.
60. Paredes RG, Tzschenke T, Nakach N. Lesions of the medial preoptic area/anterior hypothalamus (MPOA/AH) modify partner preference in male rats. *Brain Res.* 1998;813:1-8.
61. Perkins A, Fitzgerald JA, Moss GE. A comparison of LH secretion and brain estradiol receptors in heterosexual and homosexual rams and female sheep. *Horm Behav.* 1995;29:31-41.
62. Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology.* 1959;65:369-82.
63. Phornphutkul C, Fausto-Sterling A, Gruppuso PA. Gender self-reassignment in an XY adolescent female born with ambiguous genitalia. *Pediatrics.* 2000;106:135-7.
64. Pietras RJ, Szego CM. Specific binding sites for oestrogen at the outer surfaces of isolated endometrial cells. *Nature.* 1977;265(5589):69-72.
65. Raisman G, Field PM. Sexual dimorphism in the preoptic area of the rat. *Science.* 1971;173(998):731-3.
66. Reiner W. To be male or female - that is the question. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(3):224-5.
67. Reiner WG. Assignment of sex in neonates with ambiguous genitalia. *Curr Opin Pediatr.* 1999;11(4):363-5.
68. Reiner WG. Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(6):549-53.
69. Resko JA, Perkins A, Roselli CE, Fitzgerald JA, Choate JV, Stormshak F. Endocrine correlates of partner preference behavior in rams. *Biol Reprod.* 1996;55(1):120-6.
70. Rizk A, Robertson J, Raber J. Behavioral performance of Tfm mice supports the beneficial role of androgen receptors in spatial learning and memory. *Brain Res.* 2005;1034(1-2):132-8.
71. Rizk-Jackson AM, Acevedo SF, Inman D, Howieson D, Benice TS, Raber J. Effects of sex on object recognition and spatial navigation in humans. *Behav Brain Res.* 2006;173(2):181-90.
72. Roselli CE, Horton LE, Resko JA. Distribution and regulation of aromatase activity in the rat hypothalamus and limbic system. *Endocrinol.* 1985;117:2471-7.
73. Roselli CE, Larkin K, Schrank JM, Stormshak F. Sexual partner preference, hypothalamic morphology and aromatase in rams. *Physiol Behav.* 2004;83(2):233-45.
74. Roselli CE, Salisbury RL, Resko JA. Genetic evidence for androgen-dependent and independent control of aromatase activity in the rat brain. *Endocrinol.* 1987;121:2205-10.
75. Sato T, Matsumoto T, Yamada T, Watanabe T, Kawano H, Kato S. Late onset of obesity in male androgen receptor-deficient (AR KO) mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;300(1):167-71.
76. Sato T, Matsumoto T, Kawano H, Watanabe T, Uematsu Y, Sekine K, Fukuda T, Aihara K, Krust A, Yamada T, Nakamichi Y, Yamamoto Y, Nakamura T, Yoshimura K, Yoshizawa T, Metzger D, Chambon P, Kato S. Brain masculinization requires androgen receptor function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:1673-8.
77. Savic I, Berglund H, Lindstrom P. Brain response to putative pheromones in homosexual men. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:7356-61.
78. Schlinger BA, Arnold AP. Circulating estrogens in a male songbird originate in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:7650-3.
79. Schwarz HP. Sex reassignment at birth. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(10):1064.
80. Scordalakes EM, Rissman EF. Aggression and arginine vasopressin immunoreactivity regulation by androgen receptor and estrogen receptor alpha. *Genes Brain Behav.* 2004;3(1):20-6.
81. Selmanoff MK, Brodtkin LD, Weiner RI, Siiteri PK. Aromatization and 5 α -reduction of androgens in discrete hypothalamic and limbic regions of the male and female rat. *Endocrinol.* 1977;101:841-8.
82. Shiina H, Matsumoto T, Sato T, Igarashi K, Miyamoto J, Takemasa S, Sakari M, Takada I, Nakamura T, Metzger D, Chambon P, Kanno J, Yoshikawa H, Kato S. Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(1):224-9.
83. Simrely RB, Zee MC, Pendleton JW, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen receptor-dependent sexual differentiation of fopaminergic neurons in the preoptic region of the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:14077-82.
84. Swaab DF, Hofman MA. Sexual differentiation of the human hypothalamus: ontogeny of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Brain Res Dev Brain Res.* 1988;44(2):314-8.
85. Swaab DF, Hofman MA. An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Res.* 1990;537(1-2):141-8.
86. Swaab DF, Gooren LJ, Hofman MA. The human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Prog Brain Res.* 1992;93:205-17; discussion 217-9.
87. Swartz SK, Soloff MS. The lack of estrogen binding by human alpha-fetoprotein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39(3):589-91.
88. Tobet SA, Chickering TW, Fox TO, Baum MJ. Sex and regional differences in intracellular localization of estrogen receptor immunoreactivity in adult ferret forebrain. *Neuroendocrinology.* 1993;58:316-24.
89. Toran-Allerand CD, Guan X, MacLusky NJ, Horvath TL, Diano S, Singh M, Connolly ESJ, Nethrapalli IS, Tinnikov AA. ER-X: a novel, plasma membrane-associated, putative estrogen receptor that is regulated during development and after ischemic brain injury. *J Neurosci.* 2002;22:8391-401.
90. Tsukahara S, Kakeyama M, Toyofuku Y. Sex differences in the level of Bcl-2 family proteins and caspase-3 activation in the sexually dimorphic nuclei of the preoptic area in postnatal rats. *J Neurobiol.* 2006;66(13):1411-9.
91. Vague J. Testicular feminization syndrome. An experimental model for the study of hormone action on sexual behavior. *Horm Res.* 1983;18:62-8.
92. Van Howe RS, Cold CJ. Sex reassignment at birth: long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(10):1062.
93. Wallen K. Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. *Front. Neuroendocrinol.* 2005;26(1):7-26.
94. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Goldstein JL, MacDonald PC, Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med.* 1974;291:944-9.
95. Witelson SF, Kigar DL, Harvey T. The exceptional brain of Albert Einstein. *Lancet.* 1999;353(9170):2149-53.
96. Yarbrough WG, Quarmby VE, Simental JA, Joseph DR, Sar M, Lubahn DB, Olsen KL, French FS, Wilson EM. A single base mutation in the androgen receptor gene causes androgen insensitivity in the testicular feminized rat. *J Biol Chem.* 1990;165(15):8893-900.
97. Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature.* 1995 Nov 2;378(6552):68-70.

ROLE OF HORMONES AND GENES IN THE DEVELOPMENT OF SEX DIMORPHISM OF THE BRAIN

Marija Heffer-Lauc^{1,2}, Ivana Škrlec², Silvija Pušeljić³, Jasenka Wagner²,
Barbara Viljetić², and Katarina Vajn¹

¹Department of Medical Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine

²Laboratory for Cytogenetics, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine

³Clinic for Pediatrics, University Hospital Osijek, J. Huttler 4, Osijek

ABSTRACT

Functional differences between male and female nervous system reflect on its structure. Specific regions of the nervous system that differ between genders are called sexually dimorphic structures. Sexually dimorphic nuclei of hypothalamus are involved in the control of hypothalamic - pituitary - gonadal axis, sexually - related behaviour, the choice of sexual partner and gender identity i.e. the person's own sense of identification as male or female. Both, genes and hormones influence the differentiation of sexually dimorphic structures. Androgens, estrogens and progesterone, each in their own time period, can induce the masculinization, feminization or defeminization of these structures. After the critical developmental period had passed, not even severe abnormalities in hormonal status in adults will change person's gender identity or their sexual orientation.

Key words: Sex dimorphism; Brain; Gender identity; Sexual orientation