

Ženski mozak

The Female Brain

MAJA BAJŠ JANOVIĆ

Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu, Klinički bolnički centar Zagreb

SAŽETAK _____ Ženski je mozak zadivljujući organ čije neurobiološke funkcije omogućuju vitalne, biološke i društvene uloge žene. Osnovne funkcije mozga spolno se značajno ne razlikuju, a znanstvena istraživanja pokazuju fine neurobiološke spolne razlike, primjerice, u aktivnosti neurotransmisije u određenim neuralnim mrežama te na molekularnoj razini. Kad podjednako zdrav i sposoban ženski i muški mozak rješava neki zadatak, radi to različitim neuralnim putovima – to vjerojatno omogućava uspješniju evolucijsku funkciju za ljudsku vrstu. Ženski se mozak biološki, genetski, hormonski i sociokulturološki razvija u specifično različitom miljeu od muškog mozga. Neurobiološke razlike povezuju se s načinom razmišljanja, osjećanja i ponašanja te percepcijom svijeta i komunikacijom. Ženski mozak pokazuje jedinstvene osobine koje su povezane sa strukturom i funkcijom određenih regija u mozgu – verbalna brzina, sposobnost povezivanja s drugim osobama, empatija i sposobnost tumačenja izražaja lica i tona glasa, intuicija, emocionalna inteligencija, pamćenje događaja i emocija, bolja regulacija emocija i ponašanja. Ženski mozak rabi bilateralnu neurotransmisiju što omogućuje istovremeni logički i emocionalni pristup, bolje izražavanje emocija i uporabu jezika i govora te *multitasking*. Uz genetičke i okolinske čimbenike ženski spolni hormoni imaju važan učinak na neurotransmisiju i promjene u ženskom mozgu. Ženski mozak drukčije reagira u zaljubljenosti, seksu, stresu, agresivnosti te predviđanju opasnosti i planiranju. Neurobiološke razlike povezuju se i s povećanom učestalošću nekih psihičkih poremećaja u žena, kao što su depresivni i anksiozni poremećaji, Alzheimerova demencija, poremećaji prehrane i posttraumatski stresni poremećaji. Individualizirani pristup u području mentalnog zdravlja te prevenciji, liječenju i oporavku od psihičke bolesti treba uključivati i znanja o neurobiološkim aspektima poremećaja.

KLJUČNE RIJEČI: žena, mozak, neurotransmisija, spolni hormoni

SUMMARY _____ The female brain is a fascinating organ whose neurobiological functions enable the vital, biological and social roles of women. The basic functions of the brain do not differ significantly by gender, and scientific research shows subtle neurobiological gender differences, for example in the activity of neurotransmission in certain neural networks. The female brain develops biologically, genetically, hormonally and socio-culturally in a different milieu than the male brain and impacts the way of thinking, feeling and behaving, as well as the perception of the world and communication. The female brain exhibits unique characteristics, which are related to the structure and function of certain regions in the brain – verbal speed, the ability to connect with other people, empathy and the ability to interpret facial expressions and tone of voice, intuition, emotional intelligence, memory of events and emotions, better regulation of emotions and behavior. The female brain uses bilateral neurotransmission, which allows for simultaneous logical and emotional access, as well as better expression of emotions and use of language and speech, and multitasking. In addition to genetic and environmental factors, female sex hormones have an important effect on neurotransmission and changes in the female brain. The female brain reacts differently to love, sex, stress, aggression, and the anticipation of danger and planning. Neurobiological differences are also associated with an increased incidence of some mental disorders in women, such as depressive and anxiety disorders, Alzheimer's dementia, eating disorders, and post-traumatic stress disorder. Personalized medicine should definitely recognize female specific neuroscience.

KEY WORDS: woman, brain, neurotransmission, sex hormones



Uvod

Ženski je mozak zadivljujući organ čije neurobiološke funkcije omogućuju vitalne, biološke i društvene uloge žene. Ženski mozak posjeduje izvanredne i jedinstvene sposobnosti, između ostalih verbalnu brzinu i bolju uporabu jezika, empatiju, emocionalnu inteligenciju, sposobnost povezivanja s drugim osobama, sposobnost čitanja lica i tona glasa, kao i sposobnost smirivanja sukoba – to su sposobnosti s kojima se žene rađaju (1, 2).

Općenito, mozak je složena neuralna struktura koju čine moždane stanice, neuroni, koji se povezuju u sinapsama i tako međusobno komuniciraju prenošenjem elektrokemijskog impulsa putem neurotransmisije, a povezujući regije

mozga koje reguliraju i usmjeravaju kognitivne, emocionalne i ponašajne procese. Suvremena znanstvena istraživanja bave se istraživanjem neurobioloških procesa u pojedinim funkcijama – načinima kako razmišljamo, osjećamo, kako se ponašamo, komuniciramo i rješavamo zadatke. Tehnikama slikovnog prikaza mozga (engl. *neuroimaging*) istražuje se mozak *in vivo* pa možemo vizualizirati strukturu, funkcije i promjene mozga uživo u različitim životnim razdobljima, u aktivnom i mirnom stanju, te u nekim specifičnim situacijama, kao što su psihički ili neurološki poremećaj ili trauma mozga. Mozak je dinamičan organ, troši 20 % ukupne energije organizma za svoj rad i upravlja svjesno i nesvjesno (automatski) svim procesima potrebnim za održanje i zaštiti

tu organizma, čime se kontinuirano prilagođava uvjetima u okolini. Stoga su rezultati istraživanja često kontradiktorni jer teško je generalizirati zaključke o radu specifično kalibrirane individualne neurobiologije na koju djeluju genetika i okoliš. Dodatno, još uvijek ne možemo jasno označiti koje su promjene strukture i funkcije mozga odgovorne za koja ljudska ponašanja i u normalnom i u patološkom rasponu (1, 2). Danas već otkrivamo da je aktivnost neurotransmisije i jačina komunikacije neurona u određenim neuralnim mrežama i na molekularnoj razini spolno različita, što se povezuje sa spolnim specifičnostima u funkcijama mišljenja, emocija i ponašanja (3). Poznata nam je različitost muškog i ženskog pristupa u rješavanju zadataka, a neuroznanstvene metode pokazuju da podjednako sposoban ženski i muški mozak pri rješavanju nekog zadatka radi to različitim neuralnim putovima (4) – kao da se priroda pobrinula za različite pristupe rješavanju problema radi optimalnog ishoda.

Ženski i muški mozak imaju istu strukturu i funkcionalne regije koje opisujemo neuroanatomski i neurofiziološki, a preklapanje u sličnostima je visoko – 86,9 % (1). Istraživanja ne nalaze značajne spolne razlike između ženskog i muškog mozga koja se odnose na inteligenciju i općenito funkcioniranje mozga. Tradicionalno, ženski se mozak smatra „manjim“ (Točno! – u apsolutnim brojkama, a radi se prosječno i o tjelesno manjem organizmu) i zbog toga „manje sposobnim“ (Netočno! – drukčiji je, ali podjednako sposoban za svoje funkcije) u odnosu na muški mozak (5). Zbog biološke različitosti ženski mozak neuroplastično i neurotransmisijski reagira drukčije od muškog mozga (6). Ženski pogled na svijet rezultat je neurobioloških različitosti koje nastaju učinkom genetike, evolucije i sociokulturološkoga konteksta (koji ima isto biološki učinak) na mozak, kao sustav koji manifestira žensku sliku svijeta i okoline te kognitivne, emocionalne i ponašajne funkcije. Komplementarnost različitosti ženske i muške slike svijeta, koju oblikuje mozak, nužna je za dva evolucijska uvjeta: preživljavanje vrste i reprodukciju.

Zanimljivo je da sva istraživanja, kako neuroznanstvena tako i animalna i humana, češće rabe muške ispitanike, što otežava skupljanje znanja o ženskoj neurobiologiji (1). Postoji mišljenje da je svaka osoba negdje na kontinuumu između tipičnoga muškog i tipičnoga ženskog mozga (7), a bez obzira na spol svaka osoba ima jedinstvena iskustva i okolinu u kojoj se razvija, što producira individualne sposobnosti i ponašanja.

Način na koji ženski mozak, zahvaljujući svojoj strukturi i funkcionalnim obrascima, percipira okolinu i opasnosti te operacionalizira ponašanje, dijelom je urođen kroz nasljeđivanje određenih neurobioloških svojstava strukture i funkcionalnog povezivanja neuralnih krugova u mozgu (genetika i evolucija). Generacijama usmjeravano i naučeno žensko ponašanje ima i biološku podlogu. U žena je biološki sustav

odgovora na opasnost ili stres drukčiji jer biološka konstrukcija žene ne predviđa fizički sukob već drukčije metode očuvanja života i sigurnosti. Ti su neuralni krugovi genetički kodirani i služe predviđanju opasnosti radi planiranja sigurnosti i zaštite – žene reagiraju ranije i na druge signale prijeteće opasnosti te zbog toga mogu doživljavati katastrofu tamo gdje je muški (mozak) ne vidi. Možda se može reći da ženski mozak brže ili ranije reagira u preventivne svrhe. I učenje sociokulturoloških obrazaca djelovanjem okoline isto mijenja mozak biološki, kao i traumatski događaji. Neuroplastičnost mozga reagira na okolinu prilagodbom neurotransmisije. Zajedno, neurobiološki obrasci su, kao jedan individualni profil mozga za pojedinu osobu, odgovorni za razvoj mišljenja (primjerice, negativne misli), emocija (primjerice, sklonost plakanju), ponašanja (primjerice, impulzivnost), donošenje odluka (primjerice, hladna ili usijana glava) i zaključno, ishode (zdrav duh i tijelo). To prepoznamo kao individualne značajke osobnosti i različitosti između osoba (8). Psihodinamski obrasci ličnosti, kojima se bavi psihoterapija, za neuroznanstvenika imaju biologijsku podlogu.

Neuroanatomija ženskog mozga

Ženski se mozak biološki, genetski, hormonski i sociokulturološki razvija u djelomično i specifično različitom miljeu od muškog mozga. Spolne biološke razlike povezuju se s karakteristikama razmišljanja, osjećanja i ponašanja kroz razlike u neurotransmisiji i neuralnim mrežama. Istraživanja pokazuju da biologija ženskog mozga ima dubok učinak na način na koji žene percipiraju svijet i komuniciraju s njim. Vjeruje se da su spolne neurobiološke razlike nastale rano u evoluciji ljudskog mozga kao adaptacijsko svojstvo koje omogućava funkcionalne razlike s ciljem preživljavanja u odnosu na različite uloge muške (lov, zaštita) i ženske (briga za potomstvo).

Jedna od citiranih razlika između ženskog i muškog mozga veličina je određenih struktura (9). Odrasli ljudski mozak težak je otprilike oko 1,5 kg, s individualnim varijacijama. Istraživanja nalaze razlike između spolova – muški mozak je 10 % veći i oko 11 – 12 % teži, nalazi se u 2 % većoj glavi, ima funkciju operacionalizirati veću veličinu tijela i veću mišićnu masu, tipično za muškarca. Težina mozga ne analizira se u apsolutnim brojevima, već u odnosu na veličinu tijela (9, 10) – novorođenčad i djeca oba spola iste težine imaju sličnu veličinu mozga. Tijekom rasta nastavlja se i razlika u veličini tijela i mozga.

Razlike u volumenu mozga nalaze se i u animalnim studijama te potvrđuju spolno vezani dimorfizam mozga koji se objašnjava učinkom seksualnih (spolnih) hormona na receptore u mozgu, koji dirigiraju spolne različitosti (tjelesne, mišićne, metaboličke) (11). U odrasle žene, relativno prema veličini mozga, nalazi se veći volumen u frontalnome

i medijalnome paralimbičkom korteksu (9, 10). U odraslog muškarca, relativno prema veličini mozga, veći je volumen frontomedijalnoga korteksa, amigdala i hipotalamusa. Preoptička regija hipotalamusa je 2,2 puta veća u muškaraca i ima dva puta više stanica (10, 11).

Studije nalaze i razlike između sive i bijele tvari u mozgu koje su, naravno, i individualne (9). U apsolutnim brojevima muški mozak ima 6,5 puta veći volumen sive tvari (12). Prema nekim izračunima, kontrolirano prema ukupnom volumenu mozga i tijela, žene imaju veći postotak sive tvari, a muškarci bijele tvari, što ovisi o regijama i dobi. Volumetrijske studije mozga nalaze visoku individualnu varijabilnost u oba spola, a veći volumen sive i bijele tvari povezan je s boljim kognitivnim funkcijama (13).

U ženskom mozgu neuroni su gušće povezani i bolje je razvijen neuropil, prostor između stanica koji sadrži sinapse, dendrite i aksone, što se povezuje s bržim radom mozga (1, 9). Žene imaju 10 puta više bijele tvari u mozgu koja omogućuje veću povezanost među neuronima, a time i *multitasking* (12). Imaju i manji broj neurona od muškaraca pa u starenju, iako oba spola gube isti broj neurona, funkcionalna rezerva kod muškaraca može biti veća, a žene su više osjetljive na razvoj demencije (14).

Istraživanja su pokazala da žene obično imaju deblju koru mozga (*korteks*) u temporalnim i parijetalnim regijama i deblju lijevu hemisferu (12) gdje se nalaze područja povezana s jezikom i emocijama, i to se povezuje s boljim sposobnostima žena u verbalnim zadacima i empatiji. Dijelovi frontalnog režnja, koji je odgovoran za rješavanje problema i donošenje odluka, te limbički korteks, odgovoran za regulaciju emocija, veći su u žena (9, 12, 15). Studije pokazuju, premda muškarci rješavaju jezični zadatak dominantno desnom stranom, a žene rabe obje hemisfere, da su rezultati podjednaki što upućuje na sposobnost mozga za rješavanje zadataka na više načina s jednakim uspjehom (16, 17).

Regije ženskog mozga odgovorne za vizualno procesuiranje, pohranu jezika i osobna sjećanja razlikuju se od muškog mozga (9). Frontalne i temporalne regije korteksa su preciznije organizirane i većeg volumena u žena. U temporalnom korteksu žena ima manje sinapsi što može ukazivati na pojačanu specijalizaciju temporalnoga korteksa za procesuiranje jezika i bolje jezične funkcije. Isto tako, spolno je različita strana mozga za procesuiranje i pohranu dugoročnog pamćenja (9).

Žene imaju bolje rezultate u verbalnoj fluentnosti, a muškarci na mentalnoj rotaciji zadacima (12, 16). Žene su bolje u fonološkim zadacima, muškarci na spacijalnim zadacima (veći parijetalni korteks). Žene i muškarci imaju podjednake rezultate na fonološkim i vizuospacijalnim zadacima, ali nalaze se razlike u aktivaciji regija mozga (17): muškarci imaju više lijevostranu aktivaciju u fonološkim zadacima i bilateralnu na vizuospacijalnim zadacima. Žene imaju veću bila-

teralnu aktivaciju na fonološkim zadacima i desnostranu na vizuospacijalnim zadacima.

Dvije regije značajne za govor, Broca u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu i Wernicke u superiornome temporalnom korteksu, značajno su veće u ženskom mozgu (9, 16). MRI pokazuje da žene imaju veći volumen mozga u tim područjima: 23 % u Broci, 13 % u Wernickeovoj regiji. Ženski mozak procesuirao verbalni jezik simultano u obje hemisfere u frontalnom korteksu, dok muški mozak više u lijevoj hemisferi. Žene isto više rabe bilateralno posteriorne temporalne regije tijekom lingvističkog procesuiranja nego muškarci.

Žene rabe obje strane mozga kako bi reagirale na emocionalna iskustva, što omogućava bolje izražavanje emocija i uporabu jezika (12). Također, emocionalna inteligencija, koja uključuje sposobnost prepoznavanja i upravljanja vlastitim emocijama i emocijama drugih, često je viša kod žena (18). Ovo može biti rezultat kombinacije bioloških i društvenih čimbenika zato što su žene od ranog razvoja poticane na izražavanje emocija i razvijanje empatije. Biološki muški mozgovu teško izražavaju emocije jer rabe dominantno desnu hemisferu za emocije, a lijevu hemisferu za jezik.

Muškarci zapažaju suptilne znakove tuge u 40 % slučajeva, dok žene znakove tuge mogu zapaziti u 90 % slučajeva (9). I dok se i muškarci i žene osjećaju ugodno u fizičkoj blizini sretne osobe, samo žene tvrde da se osjećaju jednako ugodno u blizini nekoga tko je tužan. Neurobiologija ženskog mozga omogućava ženi tješiteljsku i podržavajuću ulogu.

Hipokampus, regija za oblikovanje sjećanja i emocija, veći je u ženskom mozgu (9, 10). To omogućuje da žene bolje izražavaju emocije i pamte pojedinosti o emocionalnim događajima (19). U centru za govor i slušanje žene imaju 11 % neurona više od muškaraca (9). Pri slušanju aktiviraju se obje strane ženskog mozga, kod muškog samo jedna strana (11). U interpretaciji ženski mozak rabi obje strane, a muški samo jednu. Ženski je mozak osnažen za empatiju i razvoj altruističkih i međusobnih odnosa pa bolje sluša i osluškuje druge ljude. Zbog brže aktivacije amigdala, zatim hipokampusa, žene bolje i detaljnije pamte i prizivaju sjećanja na prošle situacije (19, 20). Muškarci registriraju emocije i pamte događaje samo ako se radi o situaciji fizičke prijetnje, koja izaziva brzu mišićnu reakciju.

Žene imaju veći korpus kalozum od muškaraca (21), koji tvori komunikacijski most između lijeve i desne hemisfere. Rezultat je toga veća interhemisferna povezanost u žena što omogućava integraciju analitičkih i sekvencijalnih funkcija lijevog mozga sa spacijalnim intuitivnim procesuiranjem informacija desnog mozga (22). Vjeruje se da ova struktura onda bolje facilitira socijalnu komunikaciju i intuiciju. Muški mozak ima veću neuralnu povezanost od sprijeda prema straga što omogućava brzu vezu između percepcije i akcije (9, 12, 22).

Muškarci i žene različito razmišljaju – neurobiološki to znači da rabe različite dijelove mozga za interpretaciju informacija, enkodiranje sjećanja, osjećaje, prepoznavanje lica, rješavanje problema i donošenje odluka (20, 22).

Ženski mozak može misliti logično i emocionalno u isto vrijeme, zato rabi obje strane mozga (22). Muški je mozak bolji u neovisnosti, dominaciji, specijalnim i matematičkim vještina i agresivnosti. Ženski mozak bolje reagira na tužna lica, umirujuću vokalizaciju i tješjenje. Žene brže i preciznije identificiraju emocije i bolje kontroliraju emocije, za to rabe obje hemisfere (9, 20).

Istraživanja nalaze i spolno vezane biokemijske razlike, koje se povezuju s različitim učestalošću psihičkih poremećaja. U muškom mozgu sinteza serotonina viša je 52 % nego u ženskom te je veći broj 5HT₂ receptora u frontalnom i cingularnom korteksu (1, 9). Žene imaju više 5HT_{1A} receptora. Afinitet za glukokortikoidne receptore je upola manji u žena u strijatalnim dopaminskim regijama. Žene imaju višu presinaptičku sintezu dopamina, manji afinitet D₂ receptora, bolji *up-take* dopaminskog transportera i manje otpuštaju dopamina na amfetamine, povećana je bazalna razina dopamina, ali smanjena stimulirana strijatalna te je veća razina monoaminooksidaze.

Okolinski i društveni čimbenici te uvjeti ranog razvoja i odrastanja imaju učinak na razvoj ženskog mozga. Od najranije dobi djevojčice su izložene očekivanjima i normama različitim od dječaka, što oblikuju njihove kognitivne i emocionalne vještine. Primjerice, društvo često potiče djevojčice da budu empatične i komunikativne, dok se može očekivati da dječaci budu neovisniji i natjecateljski nastrojeni, baš kako ih usmjerava njihova priroda. Ponavljani društveni obrasci prenose se generacijski, što učvršćuje biološku podlogu.

Biološka podloga različitih sposobnosti može se smatrati i adaptivnom vještinom, potrebnom za opstanak u okolini. Primjerice, žene često pokazuju superiorne vještine u verbalnoj komunikaciji koja je bila od vitalne važnosti za preživljavanje i socijalnu koheziju unutar zajednice. Muškarci su obično bolji u prostornim zadacima jer su bili više orijentirani na lov i snalaženje izvan skloništa. Neuroplastičnost mozga pokazuje da iskustva s okolinom (njega, privrženost, psihotrauma) oblikuju mozak i neurotransmisiju, što djeluje na mozak i njegove funkcije, a naročito u ranom razvoju.

Regije mozga koje se spolno razlikuju po veličini imaju specifično visoke koncentracije receptora za spolne hormone, čija je koncentracija isto spolno determinirana (2). Druga ključna razlika proizlazi iz učinaka različitih spolnih kromosoma na mozak: ženskih XX, muških XY. Geni na Y kromosomu odgovorni su za kaskadu razvojnih učinaka na mozak i tijelo, koji će postati biološki muškarci. Spolne razlike u strukturi i fiziologiji mozga rezultat su interakcija spolnih hormona i receptora u mozgu, njihovih intracelularnih uč-

naka i genetičkih učinaka koji su različiti za XX i XY genotip (2). Sljedeća istraživanja na molekularnoj razini otkrit će specifičnije spolne neurobiološke razlike (1).

Ženski mozak, spolni razvoj i hormoni

Ženski spolni hormoni djeluju na receptore u mozgu u određenim regijama te tako moduliraju svoju neurobiološku ulogu (1, 9, 23). Istraživanja pokazuju da je razina estrogena značajna za raspoloženje, osjetljivost na stres, sposobnost donošenja odluka te pamćenje. U tom smislu, hormonalne promjene tijekom mjesečnog ciklusa te tijekom života žene, uključujući trudnoću i menopauzu, mogu značajno utjecati na funkcioniranje mozga (24). Primjerice, u razdobljima kada su razine estrogena više, žene mogu doživjeti poboljšanje u emocionalnoj stabilnosti i kognitivnoj funkciji. Tijekom trudnoće povećane razine hormona mogu dovesti do promjena u strukturi mozga, a neki znanstvenici smatraju da se ove promjene događaju kako bi se žene bolje pripremile za majčinsku ulogu te skrb i zaštitu za potomstvo. S očekivanim padom estrogena u menopauzi mijenja se neurokemija mozga koju slijedi i promjena kognitivnih, emocionalnih i ponašajnih funkcija.

Tijekom intrauterinog razvoja cirkulirajući spolni hormoni imaju značajnu ulogu u spolnoj diferencijaciji (24). Prisutnost androgenih hormona (testosterona) ima odlučujuću ulogu – diferencira mozak u muški mozak. Bez učinka androgenih hormona intrauterino, koji je pod utjecajem gena na spolnim kromosomima, neće biti diferencijacije u muški spol. Spolne se razlike javljaju u ranom razvoju mozga i pojačavaju se s dobi. U prvom tromjesečju razvoj mozga brži je u žena nego u muškaraca. U dobi od 1 godine djevojčice imaju veće zanimanje za interakciju s bliskim osobama, veću frekvenciju kontakta očima i ranije pokazuju emocionalnu empatiju i zanimanje za ljude nego dječaci iste dobi (24). Privrženost i povezivanje ranije se vidi u djevojčica, češće su prosocijalnog ponašanja i opažaju bolje, dok su u dječaka češće fizičke interakcije.

Ženski prefrontalni korteks sazrijeva 2 godine ranije od muškog, a time i njegove funkcije u donošenju odluka i planiranju te kontroli emocija i ponašanja (9). Regije mozga odgovorne za jezik i fine motoričke vještine sazrijevaju 6 godina ranije u djevojčica nego u dječaka (9). Znanstvena istraživanja potvrđuju da mozgovu djevojčica u adolescenciji sazrijevaju 2 – 3 godine ranije prije mozgovu dječaka, što znači da su ranije funkcionalno spremniji (za život) (9).

U predpubertetsko vrijeme estrogen je manje aktivan i bez velikih oscilacija, a prati ga mirno ponašanje i manja osjetljivost na stres. Početkom puberteta na ženski mozak odjednom počinje djelovati velika količina estrogena, što uzrokuje spolno vezane promjene i sazrijevanje plodnosti žene (25). Estrogen ima i učinak na porast oksitocina u mozgu te zajedno djeluju na socijalizaciju i osjetljivost na okolinu

i odnose u okolini, te na porast dopamina, što će omogućiti neurotransmisiju ugone. Estradiol i progesteron izazivaju modulatorni učinak na proliferaciju neurona, gustoću dendrita i sinapse, mitohondrijalno i sinaptičko stanje, sinaptički *sprouting* i rast aksona te mijelinizaciju (26, 27). Istraživanja magnetskom rezonancijom pokazuju da ciklus spolnih hormona mijenja regije mozga za koje se smatra da reguliraju emocije, pamćenje, ponašanje i učinkovitost prijenosa informacije (28).

U estrogenskoj fazi povećano je zanimanje za druženjem i ugodom te su bolje kognitivne i motoričke funkcije – mozak je energiziraniji, budniji i brže misli. Neke studije pokazuju da u estrogenskoj fazi dolazi do porasta neurotransmisije i sinapsi 25 % u hipokampusu čime se objašnjavaju bolje kognitivne performanse (28). Verbalne sposobnosti žene bolje su u estrogenskoj fazi, i to kad je na vrhuncu u 2. tjednu – to upravo omogućavaju promjene u hipokampusu (pretvara sjećanja u riječi) (28). Hipokampus i medijalni temporalni režanj sadrže estradiolske i progesteronske receptore, stoga su ciljne regije za cikličku hormonalnu modulaciju (29). U dinamičkoj interakciji endokrinog i živčanog sustava opserviraju se diskretne promjene gustoće sive tvari u hipokampusu, istovremeno s dnevnim fluktuacijama razine endogenog estradiola te intrinzičke promjene konektivnosti povezane s endogenim progesteronom (29, 30). S obzirom na specifičnosti citoarhitekture, kemoarhitekture, gustoće receptora i neuralnih mreža te molekularne procese u tim subregijama mozga na koja ciklički djeluju spolni hormoni, potrebna su specifična istraživanja pa nema zaključnih rezultata studija.

U progesteronskoj fazi neurotransmisija u mozgu usporava, nastupa preosjetljivost i razdražljivost, gubitak fokusa i povećana osjetljivost na stres, a zatim i umirujući učinak progesterona opada (29). U predmenstrualnim danima zbog pada razine spolnih hormona i manjka serotonina dolazi do slabljenja frontalne regulacije emocija i ponašanja te se javljaju stresni oblici reagiranja (plakanje, ljutnja, bijes, napepost, tjeskoba, depresivnost, razdražljivost, opozicionalnost i sl.). Hiperaktivnost amigdala, centra za stres i strah, u limbicnoj regiji, preplavljuje frontalni korteks čime oslabljuje kontrola emocija, ponašanja i donošenja odluka u toj fazi ciklusa (30). U mjesečnom ciklusu mozak je pod učinkom hormonalne promjene, koja ima svoju funkciju u reproduktivnom ciklusu, a zatim sljedeći mjesec počinje ispočetka – i hormoni i mozak (29). S individualnim varijacijama taj se ciklus manifestira do menopauze. Moždane funkcije i sposobnosti za misli, osjećaje i ponašanje te regulacijske sposobnosti kod nekih žena mogu fluktuirati zajedno s hormonalnim promjenama unutar mjesečnog ciklusa. Smatra se da estrogen i oksitocin u mozgu imaju ulogu u porastu interesa za druženje i prijatelje, socijalnu zajednicu, pomaganje i komunikaciju s drugima, što utječe i na izbor zanimanja i

životne izbore žene. Evolucijska hipoteza bi objasnila da je ženama radi zaštite potomaka u surovoj prirodi važna socijalna zajednica i društvo drugih žena (obitelji, majke, bake, sestre, prijateljice), s obzirom na to da ne mogu računati na fizičku snagu. Muški mozak pod testosteronom više je zainteresiran za postizanje mjerljivih rezultata i uspjeha, primjerice, novac, status, videoigrice, natjecanje, znanost, bilo koji teritorij, za istu ulogu.

U reproduktivnoj dobi ženski je mozak, zahvaljujući neurohormonalnoj regulaciji, spreman za biološku funkciju začeca, intrauterinog rasta fetusa, rođenja djeteta, hranjenja djeteta, kontakt s djetetom te, u nastavku, osiguranje zaštite potomstva do sposobnosti za samostalnost (31). Ova posljednja uloga kod ljudi može trajati neobično dugo do osamostaljenja potomka i njegova mozga, čak do tridesetih godina, a nekada i dulje. To je u skladu sa znanstvenim dokazima da se razvoj ljudskog mozga očekuje i do dobi od 20. do 30. godine života, što može biti spolno i individualno različito. Evolucijski, za mozak, reprodukcija je zadani mehanizam s ciljem produžetka vrste, stoga su usmjereni i neurobiološki mehanizmi u ženskom mozgu koji se neurokemijski modificiraju i podržavaju ulogu ženskog mozga u ponašanjima koja vode začecu, zatim trudnoći, porođaju i skrbi za potomstvo. Ženski se mozak tijekom trudnoće nepovratno mijenja – o tome ovisi vrsta (31).

Intrauterino, fetus i posteljica proizvode neurohormone i tako šalju neurokemijske podražaje koji aktiviraju ženski mozak, uz veliki rast oksitocina. U početku trudnoće progesteron će osigurati umirujuću neurotransmisiju (trudnice su često pospane ili usporene), a zatim će rasti 10 do 20 puta tijekom trudnoće. Visoki progesteron i estrogen tijekom trudnoće reguliraju hormone stresa koji su povećani, primjerice, kortizol (proizvodi ga fetus i posteljica), a trudnica ih doživljava poticajno, ne nužno stresno (osim ako ne postoje nepovoljni vanjski čimbenici). Neurokemija trudnoće facilitira privrženost majke i porast zaštitničkih osjećaja i ponašanja majke (moguće i zaštitničko agresivno ponašanje), koje je motivirano i fokusirano na zaštitu potomka. Studije MRI pokazuju da se u trudnoći mijenja veličina i struktura mozga majke – između 6. mjeseca i kraja trudnoće, odnosno do tjedan-dva prije porođaja, smanjuje se volumen mozga trudnice ili nekih dijelova mozga, što ukazuje na određene metaboličke promjene koje nisu jasne, a to je stanje privremeno (oko 6 mjeseci) (31). Veliki nalet oksitocina aktivira nove receptore i propagira novu neurotransmisiju, koja će majci omogućiti prepoznavanje mirisa i plača njene bebe, a oksitocinska neurotransmisija će se producirati tijekom cijelog majčinstva.

S rođenjem djeteta potrebe djeteta postaju biološki imperativ za majku i njezin se mozak prilagođava prioriteta zaštite i održanja djeteta. Promjene u mozgu majke traju dugo tijekom odrastanja djeteta, čak godinama nakon što

dijete napusti dom – sindrom praznoga gnijezda ima svoju biologijsku sliku jer je mozak „zapamtio“ funkcioniranje u toj simbiozi. Simbioza majka-dijete predstavljena je kao psihodinamski i psihološki konstrukt odnosa koji je potreban za razvoj djeteta; ako je iskrivljen, može postati uvod u emocionalne probleme djeteta. I animalne i ljudske studije pokazuju biologijsku osnovu simbioze u kojoj sudjeluju neurobiologijske prirodne sile, struktura i funkcije mozga. Slikovni prikazi mozga pokazuju da se prednji cingulum, koji je odgovoran za kritično procjenjivanje, isključuje kada gledamo voljenu osobu (31). U mozgu majke oksitocin i estrogen povisuju razinu dopamina i osiguravaju osjećaj ugone u blizini djeteta.

Biološke promjene mozga majke nastavljaju se tijekom skrbi za dijete, a ovise i o vanjskim okolnostima. Ženski je mozak sposobniji za percipiranje suptilnih znakova emocija, povezivanje putem čitanja lica, bolje interpretira ton glasa i percipira emocionalne nijanse u svrhu razumijevanja djetetovih neverbalnih impulsa, ali i prevencije potencijalne opasnosti za potomka. Regija za instinktivne osjećaje, insula, veća je i osjetljivija u ženskome mozgu (9). Prednji cingularni korteks, koji je kod žena veći i lakše se aktivira, ključno je područje za predosjećanje, prosuđivanje, kontroliranje i integriranje negativnih emocija (9). Ta sposobnost čitanja, predviđanja i razumijevanja tuđih osjećaja ili boli objašnjava se aktiviranjem zrcalnih neurona u žena, zapravo ima zaštitnu adaptivnu ulogu. Stres majke ima biološki učinak na mozak djeteta – djeca majki u stresu često pokazuju hiperaktivnost regija mozga tipičnih za psihotraumu i povišeno lučenje kortizola. Nedostatak brižnosti majke ima učinak na hiperaktivaciju mozga djeteta koji su pobudljiviji na strah i tjeskobu. I u animalnim je studijama pokazano da majke u resursivnoj okolini pokazuju veću brižnost za mladunce, a najvažniji čimbenik nije toliko količina, koliko predvidljivost i sigurnost resursa za život (hrana, sklonište). Nepredvidljivost okoline za život dovodi do povišenih razina stresnih hormona i snižene razine oksitocina u majke zbog čega je majka uplašena, a djeca postaju depresivna te se više vežu za majke nego što se povezuju s drugima.

Menopauza je prirodna biološka promjena u organizmu žene, a donosi pad spolnih hormona, estrogena, progesterona i testosterona. To očekivano mijenja neurotransmisiju koja regulira emocije i ponašanje između prefrontalnoga korteksa (razum) i limbičke regije (osjećaji) – cikličke neurohormonalne promjene postupno izostaju (32). Osim estrogena, dolazi i do pada razine oksitocina i dopamina, što ima učinak na neurotransmisiju zadovoljstva i interesa te energetske promjene. Promjene u mozgu događaju se već 12 mjeseci nakon posljednje mjesečnice. Pad razine estrogena povezuje se s opadanjem verbalnog pamćenja (32). U perimenopauzi ženski mozak postaje manje osjetljiv na estrogen, a pada i razina testosterona, što donosi

niz simptoma, uključujući gubitak spolne želje. Pojačava se neurotransmisija sličnija muškoj, koja može podržavati razdražljivost i agresiju. Ipak, mnoge žene održavaju svoju funkciju brižnosti prema svojoj okolini. Neurohormonalna stimulacija mozga rabi estrogen i oksitocin i omogućava neke oblike ponašanja. Ponovni fizički kontakt s bebom, primjerice, unučadi, pobuđuje arhajske neuralne krugove za brižnost i zadovoljstvo tom ulogom. Estrogen možda ima zaštitno djelovanje na mnoge aspekte funkcioniranja mozga. U perimenopauzi mijenja se i stresna reaktivnost jer nema umirujućeg učinka progesterona i oksitocina, niti zaštitnog učinka estrogena. Međutim, zbog niskih razina hormona reakcija na stres u hipotalamusu će se utišati sa starenjem i djelovat će kao nereaktivnost i ravnodušnost, što ćemo povezivati sa životnim iskustvom i mudrošću starije dobi. Starenjem volumen mozga, i to frontalno, više nego temporalno, opada u muškaraca, ali ne u žena.

Estrogen djeluje na razinu serotonina, dopamina, noradrenalina i acetilkolina – neurotransmitera koji kontroliraju raspoloženje i pamćenje u mozgu pa promjene u razini estrogena mogu utjecati na čitav niz moždanih funkcija (32).

Ženski mozak za ljubav

Neurokemija ljubavi posrednik je u ostvarivanju emocionalnih veza i reprodukcije. Ženski i muški mozak različito se zaljubljuju. Snimke zaljubljenoga ženskog mozga pokazuju aktivnost u krugovima za instinktivne osjećaje, pažnju i pamćenje. Muški mozak pokazuje aktivnost u području za vizualnu obradu. Zaljubljeni mozak ima specifičnu neurokemiju koja mu omogućava smanjenje kritičnosti (isključenje amigdala i prednjeg cinguluma) i aktivaciju motivacijskog sustava uz neurotransmisiju dopamina, oksitocina, estrogena i testosterona. Ovaj je mehanizam snažan poput ovisnosti, a visoke razine oksitocina i dopamina isključuju razumno razmišljanje u početku zaljubljenosti da bi s vremenom i manja stimulacija održavala emocionalnu povezanost putem aktivnosti u drugim područjima mozga. Muški mozak ima više receptora za vazopresin, koji je značajan u muškoj socijalizaciji i roditeljstvu, zajedno s testosteronom facilitira porast energije, pažnje i agresivnosti, a značajan je za spolni odnos i orgazam. Žene rabe više estrogen koji potiče lučenje oksitocina i dopamina za vezanje za partnera. Ženska spolna uzbuđenost aktivira se zapravo deaktivacijom dijela mozga, što znači da se isključuju amigdala i strah, pa s time tjeskoba i zabrinutost. Ženski mozgovi mogu detektirati feromon androstadienon i osjetljivi su na njega samo u estrogenskim fazama ciklusa, što omogućava porast interesa za društvene i seksualne interakcije. Za oba spola testosteron je pokretač spolne želje i agresivnosti. Testosteron djeluje na receptore u hipotalamusu i izaziva erotske osjećaje i tjelesne seksualne osjete. Progesteron u žena smanjuje spolnu želju, a estrogen povećava interes. Centar za seks u mozgu je

u žena manji, što se manifestira u sukladnoj manjoj okupiranosti seksom za razliku od muškaraca. Obratno je za procesuiranje emocija. Te strukturalne, spolno vezane promjene u mozgu pojavljuju se već osam tjedana nakon začeća.

Ženski mozak u stresu

Mozak se mijenja i prilagođava okolini – reaktivnost, kao sposobnost mozga, ima učinak na reakciju u stresu i opasnosti, i reakciju u mirnom stanju. U tom procesu percepcija opasnosti putem retikularne formacije alarmira centre u mozgu i potiče kaskadu neurohormonalnih mehanizama koji formiraju neurobiološku reakciju za suočavanje sa stresnom situacijom – i to se događa nesvjesno. Nesvjesna reakcija nije nebiološka reakcija mozga, kako se često krivo misli. Mozak funkcionalno operira na nesvjesnoj razini za niz automatskih funkcija, primjerice, disanje, srčani ritam. Isto tako funkcionira ispod kognitivne razine neokorteksa kada je potrebna brza reakcija u opasnosti, primjerice, *fight-flight-freeze*. Fenomen *amygdala hijack* odnosi se na nesvjesno skretanje aktivnosti mozga u limbičku regiju koja „refleksno“ preuzima kontrolu ponašanja i zaobilazi regulatorne procese iz neokorteksa kada mozak percipira opasnost. Biološki, limbička regija ima bržu neurotransmisiju nego prefrontalna, zato se u žaru borbe ili bijega isključuje razum, a uključuje energija straha ili agresivnosti, koje služe bržoj neurotransmisiji potrebnoj za energetski jaču reakciju. Proces razumnog razmišljanja je, naravno, neurokemijski sporiji, što omogućava da hladna, neusijana glava donese razumnije odluke od usijane glave. U muškaraca je amigdala, regija za reaktivnost i strah, veća i reaktivnija – to je biološka podloga agresivnog ponašanja jer će hiperaktivnija amigdala brže ukinuti kontrolu ponašanja iz neokorteksa i upustiti se u angažiranje, primjerice, konflikta (33). U ženskom mozgu amigdala služi predikciji koja omogućava planiranje i donošenje odluka, što je frontalna neokortikalna funkcija.

Muškarci i žene imaju različite emocionalne biološke krugove za sigurnost i strah, ojačane svojim životnim i transgeneracijskim iskustvima. Ženski se mozak više aktivira kada predosjeća strah ili bol (34). Tjeskoba je stanje koje se pojavljuje kada percipirani stres ili strah aktiviraju amigdal, četiri je puta češća u žena, a prag osjetljivosti značajno je niži te žena „osjeća“ brže. Predviđanje opasnosti, koji prati tjeskoba, vjerojatno je evolucijski zaštitna funkcija predviđanja rizika i traženja sigurnosti na drukčiji način nego kod muškaraca koji su fizički sposobniji za direktnu borbu.

Ženski mozak, agresivnost i androgeni hormoni

U ženskom mozgu neuralni krugovi za agresiju jače su povezani s kognitivnim, emocionalnim i verbalnim funkcijama – to znači da je neurobiološki obrazac ili mehanizam zaštite

žene drukčiji jer je žena manje sposobna za fizičku borbu, primjerice, s lavom u džungli (35). Neurobiologija omogućuje da se žene štite drugim funkcijama (jezične sposobnosti) i socijalnim povezivanjem (empatija) kao oblikom zaštite za sebe i za potomstvo – u tome ponovno ima ulogu, naravno, oksitocinska neurotransmisija (koju potiče estrogen). Informacije i podrška, koje dobiva u zajednici, za žensku sigurnost u džungli bitniji su od fizičke snage koju nemaju. Relativno veći prefrontalni korteks, koji regulira ponašanje, emocije, bijes, strah i agresivnost, omogućava značajno rjeđe agresivno angažiranje žena. Neurobiologija bijesa u žena je manje izravna i sporija, i više angažira prefrontalnu kontrolu, kao međukorak prije reagiranja. Nesvjesni osjećaji poput srama, straha od osвете, sukoba ili gubitka odnosa temelje se na specifičnoj neurotransmisiji koja trigerira nelagodu i teške emocije, i time prekida agresivno angažiranje, što se povezuje s aktivacijom prefrontalnoga korteksa i prednjega cingularnoga korteksa (35).

Za razliku od žena muškarci imaju veće regije za aktivaciju, agresivnost i seksualni nagon te veću regiju amigdala, koja percipira opasnost i registrira strah te potiče reaktivnost, uključujući agresivna ponašanja. Stoga će muškarci reagirati uglavnom na neposrednu fizičku opasnost. U stresu u muškom mozgu raste protok krvi u desnome prefrontalnom korteksu, koji angažira *fight-flight* obrazac. U muškom mozgu krugovi za inicijaciju agresivnog ponašanja jače su i brže povezani s motoričkim područjem, koje inducira brzo i snažno fizičko djelovanje. Muškarci imaju manji centar za jezik, stoga manje i sporije verbalno komuniciraju – i možda pregovaraju manje. Evolucijski muška biološka uloga je ipak borbena – status i osvajanje teritorija.

Androgeni hormoni facilitiraju agresivno ponašanje, a njihove razine počinju rasti rano u pubertetu dok ne dosegnu vrhunac početkom 19. godine u žena i 20. godine u muškaraca (35). Tri glavna androgena hormona koje proizvode žene jesu testosteron, DHEA i androstenedion. Hormoni nisu odgovorni za agresivno ponašanje, ali povećavaju izgled za agresivnost, kao i za postizanje uspjeha i stjecanje moći u zajednici. Hormoni mijenjaju i doživljaj stvarnosti, percepciju okoline i odnosa, i percepciju i doživljaj sebe kao spolne, asertivne i neovisne jedinice. Fiziološki pad razine testosterona u žena u menopauzi povezuje se s gubitkom spolne želje i depresijom u starijoj dobi (32).

Ženski mozak i mentalno zdravlje

Promjene u ženskom mozgu povezane sa psihičkim bolestima složene su i uključuju razne neurobiološke, hormonalne i strukturalne molekularne čimbenike (36). U žena se nalazi veća učestalost pojedinih psihičkih poremećaja kao što su depresija, anksiozni poremećaji, Alzheimerova demencija, poremećaji prehrane i posttraumatski stresni poremećaj, a neki su poremećaji isključivo ženski, primjerice, postpo-

rođajna depresija (37). Promjene u hormonalnim razinama tijekom menstrualnog ciklusa, trudnoće i menopauze mogu uzrokovati cikličke promjene psihičkog stanja i povećati osjetljivost na psihičke bolesti. Istraživanja nalaze da žene s određenim psihičkim poremećajima mogu imati promjene u strukturi mozga poput smanjenog volumena hipokampusa, koji je ključan za regulaciju emocija i pamćenje, hiperaktivnost amigdala, koja je odgovorna za obradu emocija, koja se nalazi u anksioznom stanju, te promjene u prefrontalnom korteksu, što utječe na donošenje odluka i upravljanje stresom. U depresiji istraživanja pokazuju neke spolno različite kliničke i neurobiološke promjene u području volumena mozga, hipokampusa, amigdala i korpus kalozuma te funkcionalne promjene konektivnosti u neuralnim mrežama (37). Smatra se da je najznačajniji pokazatelj promjena kortiko-limbičkoga regulacijskog kruga u depresiji (38).

Disbalans u neurotransmitterskim sustavima, posebno serotoninom, povezuje se s depresijom i anksioznim poremećajima. Zbog razlika u serotoninimskim receptorima i transportu serotonina između muškaraca i žena, žene mogu biti osjetljivije na promjene koje utječu na raspoloženje. Određene genetske varijante mogu povećati rizik od razvoja psihičkih bolesti u žena. Epigenetski čimbenici, poput promjena u ekspresiji gena uslijed stresa ili traume, također mogu doprinijeti većoj osjetljivosti ženskog mozga na psihičke poremećaje (39, 40). Tradicionalno se ženski mentalni poremećaji povezuju sa socijalnim kontekstom i psihodinamikom razvoja i odrastanja te posebno učinkom psihotraume s obzirom na povijesni kontekst veće izloženosti žena nepovoljnoj okolini odrastanja i života.

Primjer povijesnog razmišljanja o neurohormonalnoj regulaciji je naziv/dijagnoza *histerija* (grč. *hysteria*, uterus; danas

se više ne rabi taj naziv) – poremećaj s nizom neuroloških i psihičkih simptoma, koji uključuju poremećaj regulacije emocija i ponašanja u žena. Glasoviti Sigmund Freud, otac psihoanalize, zaključuje da je u podlozi konverzivnih smetnji (kad se psihološki potisnuti sadržaj manifestira kao tjelesno stanje) skrivena (emocionalna) trauma. To je neurobiološki točno – stres/distres ili psihotrauma djeluju na cijeli organizam, pa tako i na mozak, gdje učinak psihotraume i stresnih hormona na mozak ostavlja drukčiji učinak (otisak ili *bioprint*) u osoba koje su imale psihotraumu u odnosu na osobe bez psihotraume. Osim mozga, psihotrauma mijenja i čitav organizam, u sustavu povratne sprege između mozga i perifernoga živčanog sustava, učinaka stresnih hormona te pobudljivosti retikularne formacije, koja je zadužena za senzornu percepciju – opet u mozgu. To je, pojednostavljeno, i mehanizam u podlozi biološkoga transgeneracijskog prijenosa traume.

Promjene u ženskom mozgu povezane sa psihičkim bolestima su višeslojne i uključuju složenu interakciju bioloških, hormonalnih i psihosocijalnih čimbenika. Neuroznanost upućuje da individualizirani terapijski pristupi mogu imati spolnu specifičnost.

Zaključak

Ženski mozak zaslužuje novi interes u neuroznanstvenom području istraživanja specifičnog učinka bioloških, hormonalnih, socijalnih i ostalih čimbenika koji podržavaju neurotransmisiju i funkcije ženskog mozga koje se povezuju sa specifičnostima kognitivnih, emocionalnih i ponašajnih funkcija u žena. Individualizirani pristup u području mentalnog zdravlja te prevenciji, liječenju i oporavku od psihičke bolesti treba uključivati i znanja o neurobiološkim aspektima poremećaja.

LITERATURA

1. Woolley CS. His and Hers: Sex Differences in the Brain. *Cerebrum*. 2021 Jan 1;2021:cer-02-21.
2. Cahill L. Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Jun;7(6):477-84. doi: 10.1038/nrn1909.
3. Liu S, Seidlitz J, Blumenthal JD, Clasen LS, Raznahan A. Integrative structural, functional, and transcriptomic analyses of sex-biased brain organization in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Aug 4;117(31):18788-18798. doi: 10.1073/pnas.1919091117.
4. Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K i sur. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jan 14;111(2):823-8. doi: 10.1073/pnas.1316909110.
5. Luders E, Kurth F. Structural differences between male and female brains. *Handb Clin Neurol*. 2020;175:3-11. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00001-1.
6. Chekroud AM, Ward EJ, Rosenberg MD, Holmes AJ. Patterns in the human brain mosaic discriminate males from females. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Apr 5;113(14):E1968. doi: 10.1073/pnas.1523888113.
7. Zhang Y, Luo Q, Huang CC, Lo CZ, Langley C, Desrivières S i sur; IMAGEN consortium. The Human Brain Is Best Described as Being on a Female/Male Continuum: Evidence from a Neuroimaging Connectivity Study. *Cereb Cortex*. 2021 May 10;31(6):3021-3033. doi: 10.1093/cercor/bhaa408.
8. Marčinko D, Jakšić N, Šimunović Filipčić I, Mustač F. Contemporary psychological perspectives of personality disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2021 Sep 1;34(5):497-502. doi: 10.1097/YCO.0000000000000732.
9. Zaidi ZF. Gender Differences in Human Brain: A Review. *The Open Anatomy Journal*. 2010;2:37-55. doi:10.2174/1877609401002010037.
10. Ritchie SJ, Cox SR, Shen X, Lombardo MV, Reus LM i sur. Sex Differences in the Adult Human Brain: Evidence from 5216 UK Biobank Participants. *Cereb Cortex*. 2018 Aug 1;28(8):2959-2975. doi: 10.1093/cercor/bhy109.
11. Gur RE, Gur RC. Sex differences in brain and behavior in adolescence: Findings from the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Nov;70:159-170. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.035.
12. Gur RC, Turetsky BI, Matsui M, Yan M, Bilker W, Hughett P, Gur RE. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *J Neurosci*. 1999 May 15;19(10):4065-72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-10-04065.1999.
13. Ruigrok AN, Salimi-Khorshidi G, Lai MC, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Tait RJ, Suckling J. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Feb;39(100):34-50. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.12.004.
14. Gennatas ED, Avants BB, Wolf DH, Satterthwaite TD, Ruparel K, Ciric R i sur. Age-Related Effects and Sex Differences in Gray Matter Density, Volume, Mass, and Cortical Thickness from Childhood to Young Adulthood. *J Neurosci*. 2017 May 17;37(20):5065-5073. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3550-16.2017.
15. Gaillard A, Fehring DJ, Rossell SL. A systematic review and meta-analysis of behavioural sex differences in executive control. *Eur J Neurosci*. 2021 Jan;53(2):519-542. doi: 10.1111/ejn.14946.
16. Hirnstein M, Stuebs J, Moè A, Hausmann M. Sex/Gender Differences in Verbal Fluency and Verbal-Episodic Memory: A Meta-Analysis. *Perspect Psychol Sci*. 2023 Jan;18(1):67-90. doi: 10.1177/17456916221082116.
17. Gong G, He Y, Evans AC. Brain connectivity: gender makes a difference. *Neuroscientist*. 2011 Oct;17(5):575-91. doi: 10.1177/1073858410386492.
18. Babayan A, Erbey M, Kumral D, Reinelt JD, Reiter AMF, Röbbig J i sur. A mind-brain-body dataset of MRI, EEG, cognition, emotion, and peripheral physiology in young and old adults. *Sci Data*. 2019 Feb 12;6:180308. doi: 10.1038/sdata.2018.308.
19. Xin J, Zhang Y, Tang Y, Yang Y. Brain Differences Between Men and Women: Evidence From Deep Learning. *Front Neurosci*. 2019 Mar 8;13:185. doi: 10.3389/fnins.2019.00185.
20. Ryali S, Zhang Y, de Los Angeles C, Supekar K, Menon V. Deep learning models reveal replicable, generalizable, and behaviorally relevant sex differences in human functional brain organization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024 Feb 27;121(9):e2310012121. doi: 10.1073/pnas.2310012121.
21. Prendergast DM, Ardekani B, Ikuta T, John M, Peters B, DeRosse P i sur. Age and sex effects on corpus callosum morphology across the lifespan. *Hum Brain Mapp*. 2015 Jul;36(7):2691-702. doi: 10.1002/hbm.22800.
22. Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K i sur. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jan 14;111(2):823-8. doi: 10.1073/pnas.1316909110.
23. Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Sex differences in cognition and aging and the influence of sex hormones. *Handb Clin Neurol*. 2020;175:103-115. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00008-4.

24. Rehbein E, Hornung J, Sundström Poromaa I, Derntl B. Shaping of the Female Human Brain by Sex Hormones: A Review. *Neuroendocrinology*. 2021;111(3):183-206. doi: 10.1159/000507083.
25. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci*. 2004 Oct;7(10):1040-7. doi: 10.1038/nn1326.
26. Haraguchi S, Sasahara K, Shikimi H, Honda S, Harada N, Tsutsui K. Estradiol promotes purkinje dendritic growth, spinogenesis, and synaptogenesis during neonatal life by inducing the expression of BDNF. *Cerebellum*. 2012 Jun;11(2):416-7. doi: 10.1007/s12311-011-0342-6.
27. Shaw P, Kabani NJ, Lerch JP, Eckstrand K, Lenroot R, Gogtay N i sur. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci*. 2008 Apr 2;28(14):3586-94. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008.
28. Toffoletto S, Lanzenberger R, Gingnell M, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Dec;50:28-52. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.07.025.
29. Comasco E, Sundström-Poromaa I. Neuroimaging the Menstrual Cycle and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Oct;17(10):77. doi: 10.1007/s11920-015-0619-4.
30. Zsido RG, Williams AN, Barth C, Serio B, Kurth L, Mildner T i sur. Ultra-high-field 7T MRI reveals changes in human medial temporal lobe volume in female adults during menstrual cycle. *Nat. Mental Health*. 2023; 1, 761–771. doi: 10.1038/s44220-023-00125-w.
31. Hoekzema E, Tamnes CK, Berns P, Barba-Müller E, Pozzobon C, Picado M i sur. Becoming a mother entails anatomical changes in the ventral striatum of the human brain that facilitate its responsiveness to offspring cues. *Psychoneuroendocrinology*. 2020 Feb;112:104507. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104507.
32. Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci*. 2015 Feb 20;9:37. doi: 10.3389/fnins.2015.00037.
33. Šimić G, Tkalčić M, Vukić V, Mulc D, Španić E, Šagud M i sur. Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. *Biomolecules*. 2021 May 31;11(6):823. doi: 10.3390/biom11060823.
34. Li SH, Graham BM. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones. *Lancet Psychiatry*. 2017 Jan;4(1):73-82. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30358-3.
35. Cunningham RL, Lumia AR, McGinnis MY. Androgen receptors, sex behavior, and aggression. *Neuroendocrinology*. 2012;96(2):131-40. doi: 10.1159/000337663.
36. Pinares-Garcia P, Stratikopoulos M, Zagato A, Loke H, Lee J. Sex: A Significant Risk Factor for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Brain Sci*. 2018 Aug 13;8(8):154. doi: 10.3390/brainsci8080154.
37. Riecher-Rössler A. Sex and gender differences in mental disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017 Jan;4(1):8-9. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30348-0.
38. Yang J, Yin Y, Svob C, Long J, He X, Zhang Y i sur. Amygdala Atrophy and Its Functional Disconnection with the Cortico-Striatum-Pallidum-Thalamic Circuit in Major Depressive Disorder in Females. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0168239. doi: 10.1371/journal.pone.0168239.
39. Šagud M, Madžarac Z, Nedic Erjavec G, Šimunović Filipčić I, Mikulić FL, Rogić D i sur. The Associations of Neutrophil-Lymphocyte, Platelet-Lymphocyte, Monocyte-Lymphocyte Ratios and Immune-Inflammation Index with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia. *Biomolecules*. 2023 Feb 4;13(2):297. doi: 10.3390/biom13020297.
40. Gobinath AR, Choleris E, Galea LA. Sex, hormones, and genotype interact to influence psychiatric disease, treatment, and behavioral research. *J Neurosci Res*. 2017 Jan 2;95(1-2):50-64. doi: 10.1002/jnr.23872.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Maja Bajs Janović, dr. med.
 Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu
 Klinički bolnički centar Zagreb
 Kišpatićeva 1, 10 000 Zagreb
 e-mail: mbajs@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

3. studenoga 2024./November 3, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

3. prosinca 2024./December 2, 2024

