

ANNA CZARNECKA

Zakład Psychofizjologii, Instytut Psychologii

Uniwersytet Jagielloński

Mickiewicza 3, Kraków

e-mail: aniamaja@hotmail.com

CZY MÓZG MA PŁEĆ? RÓŻNICE PŁCIOWE W BUDOWIE LUDZKIEGO MÓZGU

WPROWADZENIE

Nie ma wątpliwości, iż kobiety i mężczyźni różnią się od siebie budową ciała, zachowaniem, zdolnościami czy sposobem rozwiązywania różnego rodzaju zadań. Różnice te dotyczą zwłaszcza zachowań reprodukcyjnych. Kłopoty pojawiają się w momencie wyjaśniania tychże różnic. Czy odmienne wzorce zachowania wynikają z wpływu biologicznego czy społecznego na rozwój człowieka? Ostatnie odkrycia dotyczące różnic płciowych w budowie ludzkiego mózgu wskazują na ściśle powiązanie czynników społecznych i biologicznych i pokazują konkretne przykłady ich współdziałania.

Dymorfizm płciowy mózgu może być przyczyną nie tylko zmienności dotyczącej zachowań reprodukcyjnych, tożsamości płciowej i

orientacji seksualnej, ale również różnic w zakresie procesów poznawczych czy częstotliwości występowania chorób psychicznych i neurologicznych (SWAAB i HOFMAN 1995). Przykładowo, 75% przypadków zachorowań na anoreksję i bulimię stanowią kobiety, zaś 75% dyslektyków, chorych na bezdech przesenny czy syndrom Tourette'a stanowią mężczyźni. Różnice dotyczą nie tylko liczby przypadków, ale też przebiegu danej choroby. Mężczyźni znacznie częściej zapadają na schizofrenię, a ponadto są bardziej podatni na jej cięższe formy, zaczynają chorować wcześniej i wykazują więcej anomalii w strukturze mózgu. Z tego powodu coraz więcej uwagi poświęca się badaniu strukturalnego dymorfizmu płciowego.

PRZYZYNY DYMORFIZMU PŁCIOWEGO CENTRALNEGO UKŁADU NERWOWEGO

Mózg człowieka podlega różnicowaniu płciowemu w trakcie swojego rozwoju na skutek organizującego wpływu hormonów płciowych. W badaniach z udziałem zwierząt wykazano, iż hormony płciowe wpływają na rozwijający się mózg głównie poprzez testosteron, który w procesie aromatazy ulega przemianie w estrogeny. Wyróżnić można trzy etapy różnicowania się mózgu pod wpływem hormonów steroidowych (kiedy to ich poziom jest najwyższy). Są to: pierwsza połowa ciąży (formowanie

się genitaliów), okres perinatalny oraz okres dojrzewania. U ludzkich noworodków poziom testosteronu u chłopców jest dziesięciokrotnie wyższy niż u dziewczynek. Testosteron wywiera dwojakiego rodzaju wpływ na układ nerwowy: organizujący oraz aktywujący. Rola organizująca polega na bezpośrednim wpływie androgenów na kształtującą się tkankę mózgową, powodując jej maskulinizację, czyli prowadząc do wykształcenia się męskiego wzorca. Natomiast rola aktywująca polega na uruchomieniu

przez testosteron pewnych procesów i przemian zaprogramowanych genetycznie. Uważa się, iż w trakcie okresu dojrzewania wysoki poziom testosteronu spełnia raczej rolę aktywującą, niż organizującą. Mechanizmem istotnym dla różnicowania się mózgu jest proces apoptozy komórek nerwowych, ponieważ poszczególne struktury mózgu zawierają różną liczbę komórek i włókien nerwowych u kobiet i mężczyzn. Proces różnicowania się komórek odgrywa znacznie mniejszą rolę. Proces śmierci komórkowej rozpoczyna się już w trakcie rozwoju płodowego, a szczególnie intensywna apoptoza ma miejsce pomiędzy 4 rokiem życia a okresem dojrzewania. Proces ten jest zapro-

gramowany genetycznie jeszcze w okresie ciąży.

Niektórzy badacze twierdzą, iż różnice płciowe występujące już prenatalnie wynikają z działania hormonów płciowych, natomiast czynniki społeczne mogą podtrzymywać, akcentować lub osłabiać dymorfizm płciowy po urodzeniu i w życiu dorosłym. Jednakże badania pokazują, iż wpływ środowiska na różnicowanie się mózgu dziecka można stwierdzić już w łonie matki. Zwiększony poziom stresu wpływa bowiem na obniżenie wydzielania androgenów przez jądra płodu zmniejszając męskulinizujący wpływ testosteronu na rozwijający się mózg (WARD 1992).

DONIESIENIA Z BADAŃ

Mózg kobiecy jest mniejszy do męskiego, nawet po uwzględnieniu różnic w ogólnej masie ciała. Różnica ta staje się widoczna około 2 roku życia, choć nie jest wtedy aż tak wyraźna, jak po osiągnięciu dojrzałości (PARKENBERG i VOIGT 1964). Poniżej omówione zostaną poszczególne struktury centralnego układu nerwowego (c. u. n.), które są dymorficzne płciowo.

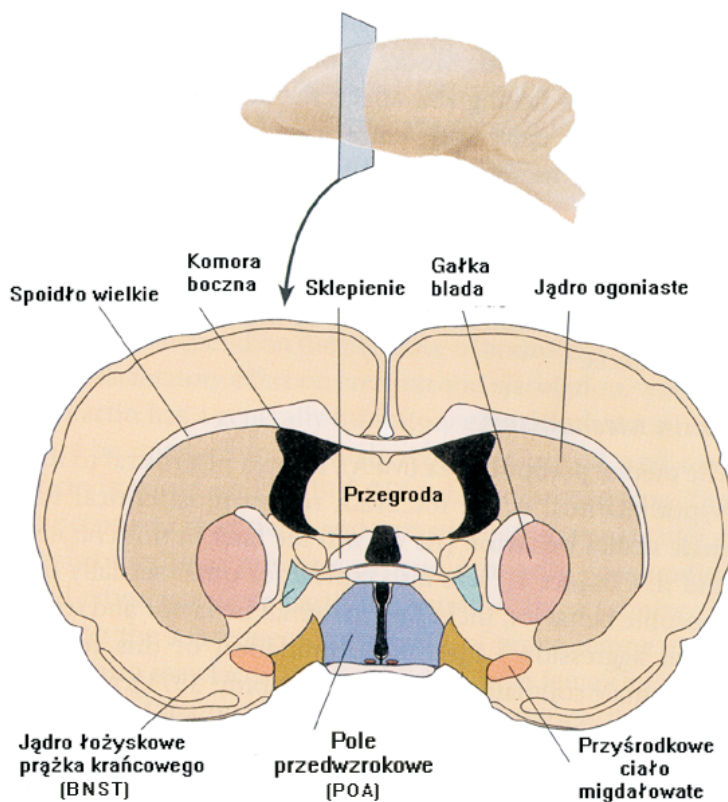
PODWZGÓRZE

Okolica podwzgórzowa jest odpowiedzialna za zachowania seksualne, tożsamość płciową, orientację seksualną oraz gospodarkę hormonalną. Z tego powodu stanowi przedmiot szczególnego zainteresowania badaczy zajmujących się dymorfizmem płciowym. Jednym z takich regionów podwzgórzowych jest, opisane przez ALLENA i GORSKIEGO (1990), jądro łożyskowe prążka krańcowego (a dokładniej barwiący się na ciemno tylno-środkowy fragment tego jądra) – BNST-dsmp (ang. bed nucleus of stria terminalis-darkly staining posteromedial). Lokalizację obszarów BNST oraz POA pokazano na Rys. 1 i Rys. 2. BNST-dsmp jest 2,5 raza większe u mężczyzn, w porównaniu z kobietami. SWAAB i współaut. (2001) odkryli podobne różnice w obrębie centralnej części jądra BNST-BNSTc (ang. bed nucleus of stria terminalis central). BNSTc jest o 40% większe u mężczyzn niż u kobiet (ZHOU i współaut. 1995b, KRUIJVER i współaut. 2000). Różnice te ujawniają się około 10 roku życia. Co więcej, u transseksualnych mężczyzn ma ono wielkość taką jak u kobiet (Ryc. 3).

Wielu badaczy koncentruje się na okolicy przedwzrokowej podwzgórza. Po raz pierwszy dymorficzne płciowo jądro pola przedwzrokowego – SDN-POA (ang. sexually dimorphic nucleus of the preoptic area) odkrył u szczurów GORSKI wraz z zespołem (GORSKI i współaut. 1978). Jądro to zostaje ukształtowane w okresie okołoporodowym i w dorosłości nie podlega wpływowi hormonów płciowych. Jądro to można odróżnić w mózgu płodu już od połowy ciąży, jednakże liczba komórek i objętość SDN-POA w momencie porodu (o właściwym czasie) wynosi odpowiednio jedynie 22% i 18% wartości stwierdzonych pomiędzy 2 i 4 rokiem życia. Między 2 i 4 rokiem życia liczba komórek SDN-POA wzrasta gwałtownie zarówno u chłopców, jak i u dziewcząt. Dopiero od 4 roku życia zaobserwować można różnicowanie się płciowe tego jądra, na skutek zmniejszenia się liczby komórek i objętości SDN u kobiet. Analizy morfometryczne ludzkiego SDN-POA pokazały, iż jego objętość jest dwa razy większa u młodych dorosłych mężczyzn, niż u kobiet i zawiera około dwa razy więcej komórek u mężczyzn (SWAAB i FLIERS 1985). Poziom zróżnicowania płciowego SDN-POA nie pozostaje stały po osiągnięciu dorosłości, lecz zmienia się z wiekiem. Zarówno proces starzenia się neuronów, jak i zmiany poziomu hormonów płciowych w ciągu życia zdają się być kluczowe dla zmian strukturalnych. U mężczyzn, największa redukcja liczby komórek SDN-POA została zaobserwowana pomiędzy 50 a 60 rokiem życia, co skutkuje słabiej zarysowanymi różnicami płciowymi w liczbie komórek. U kobiet po 70 roku życia proces apoptozy był tak znaczący, iż

liczba komórek SDN-POA spadała do poziomu 10–15% liczby komórek obecnych w okresie dzieciństwa. W związku z tym, można wyróżnić etapy życia, w których jądro to jest monomorficzne (dzieciństwo), w niewielkim stopniu dymorficzne (60–80 r. ż.) oraz inne etapy (wczesna dorosłość oraz bardzo późna starość), kiedy jądro to wykazuje maksymalny dymorfizm płciowy, będąc niemal dwukrotnie większe u mężczyzn (HOFMAN i SWAAB 1989).

śniej przez Swaaba i Fliersa (Allen potwierdził zmniejszanie się tej struktury wraz z procesem starzenia się, nie odkrył jednak żadnych różnic płciowych w jego wielkości). Dwie inne grupy komórek (INAH-2 i INAH-3) są większe u mężczyzn niż u kobiet (ALLEN i współaut. 1989). Ani LEVAY (1991), ani BYNE i współaut. (2000) nie potwierdzili różnic płciowych w obrębie INAH-2, ale potwierdzili dymorfizm płciowy jądra INAH-3.



Ryc. 1. Przekrój mózgu szczura obrazujący położenie jądra łożyskowego prążka kręgowego (BNST) oraz pola przedwzrokowego (POA) (wg CARLSONA 1998, zmodyfikowane).

Kiedy ALLEN wraz z zespołem zajął się okolicą przedwzrokową człowieka odkrył, iż struktura ta jest znacznie bardziej skomplikowana (w porównaniu do SDN-POA szczura; patrz Ryc. 1, 2). Poza jądrem opisanym przez Swaaba i Fliersa, ALLEN i współaut. (1989) opisali trzy inne jądra w regionie środkowej okolicy przedwzrokowej i jądra trzykomorowego. Nie podjął się on przyporządkowania tych jąder poszczególnym jądrom odkrytym u szczura, nazwał je natomiast śródmiaższowymi jądrami przedniego podwzgórza (ang. INAH – interstitial nucleus of anterior hypothalamus) i ponumerował kolejno od 1 do 4 (porównaj Rys. 2). INAH-1 odpowiada jądro SDN-POA, odkrytemu wcze-

Kolejną strukturą podwzgórzową, dymorficzną płciowo, jest jądro nadskrzyżowaniowe – SCN (ang. suprachiasmatic nucleus). Szczególnie jego część zawierająca wazopresynę wykazuje dymorfizm kształtu (a nie objętości); jest ono mianowicie wydłużone u kobiet i bardziej kuliste u mężczyzn (SWAAB i współaut. 1992). Z kolei podjądro SCN zawierające wazoaktywne polipeptydy jelitowe (ang. vasoactive intestinal polypeptide – VIP) okazało się być dwukrotnie większe u młodych mężczyzn (od 10 do 30 roku życia) w porównaniu do młodych kobiet i zawierało dwa razy więcej komórek. W grupie wiekowej 40 do 65 lat różnica ta była odwrotna i zanikała w wieku około 65

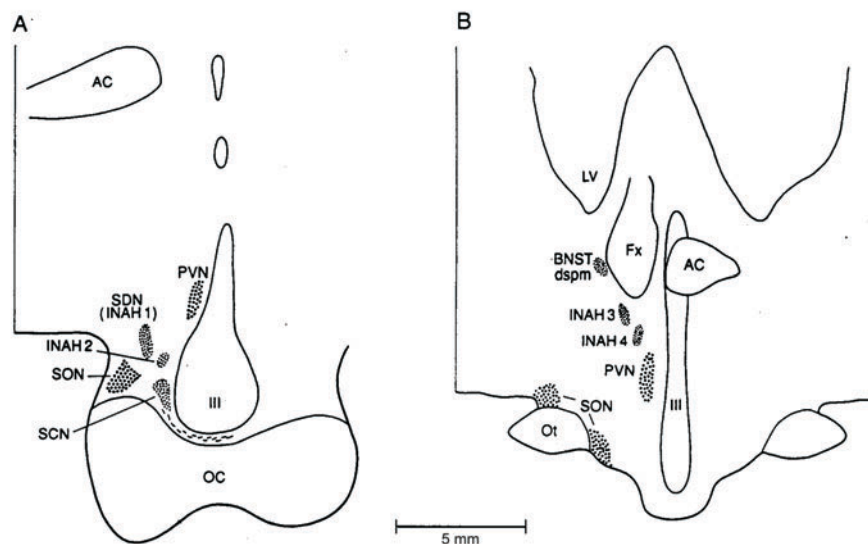
lat (SWAAB i współaut. 1994; ZHOU i współaut. 1995a, b).

DYMORFIZM A ORIENTACJA PŁCIOWA

Największe zainteresowanie badaczy dymorfizmu wynikającego z orientacji seksualnej budzi podwzgórze, szczególnie, od kiedy LEVAY (1991) przebadał dostępny materiał *post mortem* i wskazał nie tylko na większe INAH-3 u mężczyzn w porównaniu do kobiet, ale również u heteroseksualnych mężczyzn w porównaniu do mężczyzn homoseksualnych. Z kolei SWAAB i FLIERS (1985) skoncentrowali się na in-

KORA MÓZGOWA

Jak wspomniano na początku, dymorfizm płciowy mózgu może wyjaśniać szereg różnic w zachowaniu, nie tylko odmienne wzorce zachowań reprodukcyjnych. Mężczyźni lepiej wypadają w zadaniach wymagających operowania danymi przestrzennymi i numerycznymi (HOOLDEN 1991), kobiety natomiast wykazują większe zdolności werbalne (GLADUE i współaut. 1990). Wiadomo, że lewa półkula jest dominująca dla funkcji werbalnych, a prawa dla przetwarzania informacji wzrokowo-przestrzennych. Niektóre badania sugerują mniejszą specjalizację półkulową u kobiet w



Ryc. 2. Położenie dymorficznych płciowo struktur w mózgu człowieka. Przekrój A jest położony bardziej do przodu niż przekrój B.

AC – spoidło przednie, BNST – dspm – jądro łożyskowe prążka krańcowego, INAM1-4 – jądro śródmiaższowe przedniego podwzgórza, LU – komora boczna, OC – skrzyżowanie wzrokowe, OT – pasmo wzrokowe, PUN – jądro okołokomorowe, SCN – jądro nadskrzyżowaniowe, SDN – zróżnicowane płciowo jądro pola przedwzrokowego, SON – jądro nadwzrokowe (wg SWAABA i współaut. 1995, zmodyfikowane).

nej okolicy przedniego podwzgórza – jądrze nadskrzyżowaniowym SCN. Preparaty *post mortem* wskazują, iż SCN homoseksualnych mężczyzn ma o 150% większą objętość i zawiera dwukrotnie większą liczbę komórek w porównaniu do heteroseksualnych mężczyzn.

Odmienny model dymorfizmu płciowego wykazano w badaniach mózgów osób transseksualnych. Jądro łożyskowe prążka krańcowego (BNSTc) transseksualnych mężczyzn jest tej samej wielkości, co BNSTc u kobiet (ZHOU i współaut. 1995b, KRUIJVER i współaut. 2000). Jego wielkość nie podlega wpływowi hormonów płciowych w dorosłości i jest niezależna od orientacji płciowej.

porównaniu do mężczyzn (WITELSON 1976). Badania donoszą m.in. o związku preferowanej ręczności z wielkością i kształtem bruzdy Sylwiusza u mężczyzn, ale nie u kobiet (WITELSON i KIGAR 1992).

Analizując proporcje substancji białej i szarej w mózgu Gur stwierdził, iż u kobiet procent istoty szarej (w całkowitej objętości tkanki mózgowej) jest większy niż u mężczyzn, u których zwiększone są proporcje istoty białej oraz płynu rdzeniowo-mózgowego (po uwzględnieniu różnic w objętości czaszki). U mężczyzn procent istoty szarej był większy w lewej półkuli, objętość istoty białej w obu półkulach była taka sama, natomiast procent płynu rdze-

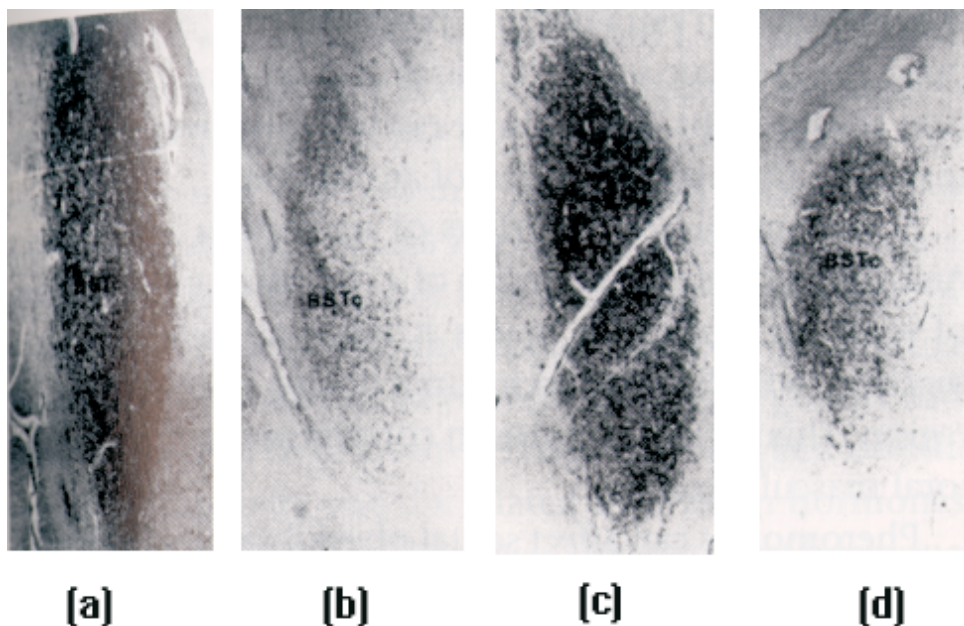
niowo-mózgowego (w całkowitej objętości tkanki) był wyższy dla prawej półkuli. Kobiety nie wykazywały tego typu asymetrii (GUR i współaut. 1982, 1999). Ponieważ istota szara składa się z ciał komórkowych i dendrytów, w których odbywa się przetwarzanie informacji, zaś istota biała to zmielinizowane włókna potrzebne do transferu informacji na różnych dystansach, wyższy procent istoty szarej u kobiet oznacza większą proporcję tkanki przetwarzającej informacje. Jest to prawdopodobnie strategia ewolucyjna, ponieważ mniejsza czaszka wymaga pokonania przez impuls nerwowy krótszych dystansów dla transferu informacji, w związku z czym istnieje mniejsze zapotrzebowanie na istotę białą.

Badania SCHLAEPFERA i współaut. (1995) potwierdzają wyniki uzyskane przez Gura. Wykazano w nich zwiększone proporcje istoty

naniu do mężczyzn. Badacze sugerują, iż może to mieć związek ze zwiększoną objętością substancji szarej u kobiet, omawianą powyżej.

Najbardziej wyraźne różnice płciowe zaobserwowano w płatach skroniowych. Kobiety wykazują brak znaczącej asymetrii zakrętów skroniowych, natomiast mężczyźni prezentują wyraźną asymetrię lewopółkulową zakrętu skroniowego środkowego i zakrętu nadskroniowego. Specyficzny dla mężczyzn wzorzec lateralizacji dotyczy także przedniej okolicy mowy – zakrętu czołowego dolnego (KASAKU i współaut. 2000). Potwierdzają to inne badania neuroobrazowania CUN (SHAYWITZ i współaut. 1995), sugerujące bilateralną aktywację tego zakrętu u kobiet, zaś zlateralizowaną u mężczyzn.

WADA i współaut. (1975) opisali asymetrię okolicy *planum temporale*. Jest ono zazwyczaj



Ryc. 3. Porównanie wielkości jądra łożyskowego prążka krańcowego (BNSTc) u: a/ heteroseksualnych mężczyzn b/ heteroseksualnych kobiet c/ homoseksualnych mężczyzn d/ transseksualnego mężczyzny (wg ZHOU i współaut. 1995b, zmodyfikowane).

szarej (w porównaniu do istoty białej) u kobiet. Różnica ta wynosiła 23,2% dla części grzbietowej kory przedczołowej i 12,8% dla zakrętu nadskroniowego, tj. obszarów związanych z mową. Wyniki te zgodne są z omawianymi poniżej doniesieniami dotyczącymi szerszego ciała modelowego (DE LACOSTE-UTAMSING i HOLLOWAY 1982, DE LACOSTE-UTAMSING i współaut. 1986) i spoidła przedniego u kobiet (ALLEN i GORSKI 1991). Na poziomie funkcjonalnym stwierdzono zwiększony przepływ krwi przez korę mózgową u kobiet, w porów-

nieco większe w lewej półkuli u obu płci. Jednakże mózgi kobiece częściej wykazywały symetrię tej okolicy lub odwrócony wzorzec asymetrii. WITELSON i KIGAR (1992) w swoich badaniach z użyciem rezonansu magnetycznego MRI wykazały, iż mężczyźni mają *planum temporale* aż o 38% większe, w porównaniu do kobiet.

Okolica cytoarchitektoniczna TA₁ w korze *planum temporale* w obrębie bruzdy Sylwiusza, stanowiąca asocjacyjną korę słuchową, jest częścią szeroko pojętych struktur językowych.

Ze względu na różnice płciowe w zakresie zdolności werbalnych można oczekiwać różnic w budowie tej okolicy. Rzeczywiście gęstość upakowania komórek na całej głębokości kory w tej okolicy była o 11% większa u kobiet, niż u mężczyzn w obu półkulach (WITELSON i współaut. 1995).

Różnice płciowe występują również w obrębie ciała modelowego, które, uwzględniając różnice w masie mózgu, jest o 12% większe u kobiet. *Massa intermedia* (struktura łącząca dwa wzgórze) występuje u większej liczby kobiet (78%) niż mężczyzn (68%). Struktura ta jest przeciętnie o 53% większa u kobiet (ALLEN i GORSKI 1991). Obserwacja ta może wskazywać na większą liczbę połączeń między dwoma półkulami mózgowymi u kobiet, w porównaniu do mężczyzn.

Niektóre badania pokazują brak różnic w budowie ciała modelowego (*corpus callosum* – cc) w jego całkowitym przekroju strzałkowym, zwracają jednak uwagę na różnice w maksymalnej szerokości tylnej części cc, zwanej *splenium* (CLARKE i współaut. 1989). Literatura dotycząca tej struktury zawiera

sprzeczne doniesienia prawdopodobnie ze względu na trudności techniczne, stosowanie różnych metod morfometrycznych oraz niewielkie liczebności osób badanych metodą MRI, czy też niewielką liczbę dostępnych preparatów *post mortem*. Rozbieżności te wskazują na fakt, iż różnice w budowie cc są najprawdopodobniej dość subtelne. Różnice w budowie cc dotyczą raczej jego kształtu niż wielkości – tzn. większa część cc przypada u kobiet na tylną część, objawiając się bardziej wypukłym *splenium*. Mogą być one spowodowane znaczną utratą aksonów cc w trakcie rozwoju mózgu, która najprawdopodobniej występuje u mężczyzn na początku okresu postnatalnego (INNOCENTI 1986).

Większe ciało modelowe u kobiet wskazywać może na większą liczbę aksonów łączących prawą i lewą półkulę. Zwiększony transfer informacji powoduje zaś mniejszą lateralizację funkcji w półkulach, o czym wspomniano w poprzednim ustępie. Odkrycie dymorfizmu płciowego w obrębie cc jest bardzo istotne, gdyż nie jest ono bezpośrednio powiązane z funkcjami reprodukcyjnymi.

PODSUMOWANIE

Nowoczesne metody neuroobrazowania, możliwość precyzyjnego oznaczania poziomu hormonów płciowych oraz badania na zwierzętach dostarczają coraz więcej informacji dotyczących budowy mózgu i jej powiązania z płcią. Omówione badania dostarczają dowo-

dów na biologiczne podłoże różnic w zachowaniu kobiet i mężczyzn. Jednak wiedza z zakresu neurobiologii i neuropsychologii jest nadal zbyt mała, by przełożyć różnice anatomiczne bezpośrednio na różnice w zachowaniu.

DOES THE BRAIN HAVE A GENDER? SEX-DIFFERENCES IN THE STRUCTURE OF THE HUMAN BRAIN

S u m m a r y

There are behavioural differences between men and women. In this review, anatomical basis of those differences, both related and non-related to reproduction, is discussed. The article considers sexually dimor-

phic nuclei of hypothalamus which are responsible for reproductive behaviours, as well as some cortical regions involved in sex-related control of cognitive functions.

LITERATURA

- ALLEN L. S., HINES M., SHRYNE J. E., GORSKI R. A. 1989. *Two sexually dimorphic cell groups in the human brain*. J. Neurosci. 9, 497–506.
- ALLEN L. S., GORSKI R. A., 1990. *Sex difference in bed nucleus of the stria terminalis of the human brain*. J. Comp. Neurol. 302, 697–706.
- ALLEN L. S., GORSKI R. A., 1991. *Sexual dimorphism of the anterior commissure and massa intermedia of the human brain*. J. Comp. Neurol. 312, 97–104.
- ALLEN L. S., RICHEY M. F., CHAI Y. M., GORSKI R. A., 1991. *Sex differences in the corpus callosum of the living human being*. J. Neurosci. 11, 933–942.
- BYNE W., LASCO M. S., KEMETHER E., SHINWARI A., EDGAR M. A., MORGELLO S., JONES L. B., TOBET S., 2000. *The interstitial nuclei of human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density*. Brain Res. 856, 254–258.

- CARLSON N. R., 1998. *Physiology of Behavior*. Allyn and Bacon, Needham Heights.
- CLARKE S., KRAFTSIK R., VAND DER LOOS H., INNOCENTI G. M., 1989. *Forms and measures of adult and developing human corpus callosum: is there sexual dimorphism?* J. Comp. Neurol. 280, 213–230.
- DE LACOSTE-UTAMSING M. C., HOLLOWAY R. L., 1982. *Sexual dimorphism in the human corpus callosum*. Science 216, 1431–32.
- DE LACOSTE-UTAMSING M. C., HOLLOWAY R. L., WOODWARD D. J., 1986. *Sex differences in fetal human corpus callosum*. Hum. Neurobiol. 5, 1–5.
- GLADUE B. A., BEATTY W. W., LARSON J., STATON R. D., 1990. *Sexual orientation and spatial ability in men and women*. Psychobiology 18, 101–108.
- GORSKI R. A., GORDON J. H., SHRYNE J. E., SOUTHAM A. M., 1978. *Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain*. Brain Res. 148, 333–346.
- GUR R. C., GUR R. E., OBRIST W. D., HUNDERBUHLER J. P., YOUNKIN D., ROSEN A. D., SKOLNICK B. E., REIVICH M., 1982. *Sex and handedness differences in cerebral blood flow during rest and cognitive activity*. Science 217, 659–661.
- GUR R. C., TURETSKY B. I., MATSUI M., YAN M., BILKER W., HUGHETT P., GUR R. E., 1999. *Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance*. J. Neurosci. 19, 4065–4072.
- HOFFMAN M. A., SWAAB D. F., 1989. *The sexually dimorphic nucleus of preoptic area in the human brain: a comparative morphometric study*. J. Anat. 164, 55–72.
- HOOLDEN C., 1991. *Is “gender gap” narrowing?* Science 253, 959–960.
- INNOCENTI G. M., 1986. *General organization of callosal connections in the cerebral cortex*. [W:] Cerebral cortex. JONES E. G. i PETERS, A. (red.). Plenum Publishing Corporation, Nowy Jork, 291–353.
- KASAKU K., YAMAURA A., KITAZAWA S., 2000. *Sex differences in lateralization revealed in the posterior language areas*. Cereb. Cortex 10, 866–872.
- KRUIJVER F. P. M., ZHOU J. N., POOL C. W., HOFMAN M. A., GOOREN L. J. G., SWAAB D. F., 2000. *Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in limbic nucleus*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 85, 2034–2041.
- LEVAY S., 1991. *A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men*. Science 253, 1034–1037.
- PARKENBERGH, VOIGHT J., 1964. *Brain weight of the Danes*. Acta Anat. 56, 297–307.
- SCHLAEPFER T. E., HARRIS G. J., TIEN A. Y., PENG L., LEE S., PEARLSON G. D., 1995. *Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study*. Psychiatry Res. 61, 129–135.
- SHAYWITZ B., SHAYWITZ S. E., PUGH K. R., CONSTABLE R. T., SKUDLARSKI P., FULBRIGHT R. K., BRONEN R. A., FLETCHER J. M., SHANKWEILER D. P., KATZ L., 1995. *Sex differences in the functional organization of the brain for language*. Nature 373, 607–609.
- SWAAB D. F., FLIERS E., 1985. *A sexually dimorphic nucleus in the human brain*. Science 228, 1112–1115.
- SWAAB D. F., GOOREN L. J. G., HOFMAN M. A., 1992. *The human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation*. [W:] Progress in brain research: the human hypothalamus in health and disease. Elsevier, Amsterdam 93, 205–215.
- SWAAB D. F., HOFMAN M. A., 1995. *Sexual differentiation of the human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation*. Trends Neurosci. 18, 264–270.
- SWAAB D. F., CHUNG W. C. J., KRUIJVER F. P. M., HOFMAN M. A., ISHUNINA T. A., 2001. *Structural and functional sex differences in the human hypothalamus*. Horm. Behav. 40, 93–98.
- SWAAB D. F., ZHOU J. N., EHLHART T., HOFMAN M. A., 1994. *Development of vasoactive intestinal polypeptide neurons in the human suprachiasmatic nucleus in relation to birth and sex*. Dev. Brain Res. 79, 249–259.
- WADA J. A., CLARKE D. R. A., HAMM A., 1975. *Cerebral hemisphere asymmetry in humans. Cortical speech zones in 100 adult and 100 infant brains*. Arch. Neurol. 32, 239.
- WARD I. L., 1992. *Sexual behavior: the products of perinatal hormonal and prepubertal social factors*. [W:] Handbook of behavioral neurobiology: sexual differentiation. GERALD A. A., MOLTZ H., WARD I. L. (red.). Plenum, Nowy Jork.
- WITELSON S. F., 1976. *Sex and the single hemisphere: specialization of the right hemisphere for spatial processing*. Science 193, 425–427.
- WITELSON S. F., KIGAR D. L., 1992. *Sylvian fissure morphology and asymmetry in men and women: bilateral differences in relation to handedness in men*. J. Comp. Neurol. 324, 326–340.
- WITELSON S. F., GLEZER I. I., KIGAR D. L., 1995. *Women have greater density of neurons in posterior temporal cortex*. J. Neurosci. 15, 3418–3428.
- ZHOU J. N., HOFMAN M. A., SWAAB D. F., 1995a. *Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) neurons in the human suprachiasmatic nucleus (SCN) in relation to sex, age and Alzheimer's disease*. Neurobiol. Aging 16, 571–576.
- ZHOU J. N., HOFMAN M. A., GOOREN L. J. G., SWAAB D. F., 1995b. *A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality*. Nature 378, 68–70.