

ANNA GRABOWSKA

Pracownia Psychofizjologii

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN

Pasteura 3, 02-093 Warszawa

e-mail: grabow@nencki.gov.pl

MÓZG W MOCY HORMONÓW¹

WSTĘP

O tym, że hormony płciowe wpływają na zachowanie się zwierząt i człowieka wiadomo od dawna. Przywykliśmy jednak sądzić, że wpływ ten dotyczy głównie zachowań seksualnych oraz procesów, które pozostają w jakimś związku z prokreacją. Jednak nawet codzienne obserwacje wskazują, że wpływ hormonów na zachowanie może mieć znacznie szerszy charakter. Wiadomo na przykład, że reakcje kobiet ulegają fluktuacjom w zależności od fazy cyklu w jakim się one znajdują. Na tej podstawie formułowano nawet wnioski (wypowiedź osobistego lekarza v-ce prezydenta USA H. Humphreya – patrz WICKELGREN 1997), że „straszny brak równowagi hormonalnej” dyskwalifikuje

kobiety jako potencjalnych pracowników w niektórych zawodach. Ostatnio pojawiło się coraz więcej doniesień nie tylko „wybielających” żeńskie hormony płciowe, ale wręcz wskazujących na ich niezwykle pozytywny wpływ zarówno na procesy poznawcze (zwłaszcza pamięć werbalną), jak i na zdolność zapobiegania niektórym procesom neurodegeneracyjnym, takim jak np. występują w chorobie Alzheimera.

Pomimo niejednoznaczności uzyskanych dotąd wyników teza, że hormony mają bardzo istotne znaczenie dla przebiegu procesów psychicznych zyskuje coraz więcej zwolenników. W niniejszym artykule dokonano przeglądu badań w tej dziedzinie.

WPIYW HORMONÓW PŁCIOWYCH NA ROZWÓJ MÓZGU

Hormony płciowe stanowią kluczowy element w całym procesie różnicowania się płci, pełniąc organizującą rolę w różnych etapach rozwoju narządów płciowych. Ich organizująca rola dotyczy jednak nie tylko tkanek, z których tworzą się organy płciowe, ale również i tkanki mózgowej. Dzięki temu wpływają one na to, jak w przyszłości będzie się zachowywał dany osobnik, i to zarówno w sferze aktywności seksualnej, jak i innych zachowań.

Dane na ten temat pochodzą głównie z badań na zwierzętach (BREEDLOVE 1994, CARLSON 1998), bowiem z oczywistych względów u człowieka nie przeprowadza się eksperymentów ze sztuczną modyfikacją poziomu hormonów płciowych. Z badań tych wynika, że niedostatek hormonów męskich w okresie płodowym prowadzi do zaniku męskich zachowań seksualnych nawet wówczas, gdy wykształcą się odpowiednie narządy płciowe. Do-

¹Część informacji prezentowanych w tym artykule została przedstawiona w szerszej pracy na temat neurobiologicznych uwarunkowań różnic psychicznych między płciami (ANNA GRABOWSKA, 2001, *Neurobiologiczne korelaty różnic psychicznych między płciami*, Kolokwia Psychologiczne 9, 45–76).

wiedziono eksperymentalnie, że działanie androgenów we wczesnym okresie życia ma dwojaki efekt: prowadzi jednocześnie do defeminizacji (czyli zaniku żeńskich form aktywności seksualnej) oraz do maskulinizacji (czyli rozwoju zachowań samczych). W jaki sposób te cechy można rozgraniczać? Typowym modelem eksperymentalnym jest kastracja szczurów zaraz po urodzeniu i w wieku dorosłym obserwacja ich zachowań po podaniu bądź hormonów żeńskich, które zwykle wywołują zachowania typowe dla samic, bądź męskich, które wywołują zachowania typowe dla samców. Wykazano, że jeśli po usunięciu jajników u nowonarodzonych samiczek podaje im się testosteron (hormon męski), to w wieku dorosłym podanie estradiolu i progesteronu (hormony żeńskie) nie spowoduje odpowiedniej dla samiczek reakcji na samca. Działanie maskulinizujące wczesnego podawania testosteronu u wykastrowanych samiczek spowoduje zaś, że po podaniu testosteronu w wieku dojrzałym, będą one wykazywały zachowania seksualne typowe dla samców.

Czy u człowieka hormony działające w okresie płodowym również wpływają na późniejsze zachowania seksualne, np. na orientację seksualną? Trudno na to w sposób jednoznaczny odpowiedzieć. Są jednak przesłanki potwierdzające taki punkt widzenia. Niektórzy autorzy sądzą, że przyczyną homoseksualizmu mogą być subtelne różnice w budowie mózgu, będące skutkiem nieprawidłowości działania androgenów w okresie prenatalnym (np. DORNER 1985). W oparciu o te dane pojawiły się spekulacje, że u homoseksualnych mężczyzn nastąpiło zakłócenie zarówno naturalnego dla tej płci procesu maskulinizacji, jak i defeminizacji struktur mózgowych; u homoseksualnych kobiet wystąpiła zarówno nadmierna maskulinizacja, jak i defeminizacja; zaś u osób biseksualnych nastąpiła maskulinizacja, lecz brak było defeminizacji (CARLSON 1998). Pewnym pośrednim dowodem świadczącym o tym, że homoseksualizm rzeczywiście może mieć podłoże hormonalne, jest stwierdzenie większej liczby osób homoseksualnych i biseksualnych wśród dziewcząt z patologicznie wysokim poziomem androgenów, np. wskutek przerostu nadnerczy (MONEY i współaut. 1984). Podobne skutki stwierdzono u

dziewcząt, których matki zażywały w czasie ciąży diethystilbestrol (DES – syntetyczna forma estrogenu podtrzymująca ciążę)². Na marginesie warto dodać, że substancja ta okazała się nieskuteczna jeśli chodzi o podtrzymywanie ciąży, doprowadziła jednakże do wzrostu skłonności homoseksualnych (EHRHARDT i współaut. 1985).

W artykule A. CZARNECKIEJ w tym numerze KOSMOSU przedstawiono dane wskazujące, że niektóre jądra podwzgórza, których wielkość jest płciowo zróżnicowana, mają u homoseksualnych i transseksualnych mężczyzn inną budowę niż u heteroseksualnych. Z innych danych zaś wiadomo, że wielkość struktur tego obszaru może się zmieniać pod wpływem androgenów. Dodatkowym argumentem przemawiającym za tezą, że zarówno orientacja seksualna, jak i identyfikacja z płcią mogą zależeć od poziomu hormonów płciowych w okresie prenatalnym są doniesienia o związku tych zjawisk z leworęcznością, która jak się przypuszcza, również może mieć hormonalne podłoże (GESCHWIND i GALABURDA 1985). Warto tu nadmienić, że w ostatnich latach pojawiły się prace wskazujące na różnice w poziomie testosteronu u osób leworęcznych i praworęcznych (MOFFAT i HAMPSON 1996a). Badania wykazały, że zarówno wśród osób homoseksualnych (HOLTZEN 1994), jak i transseksualnych (HERMAN-JEGLIŃSKA i współaut. 1997) występuje zwiększenie liczby leworęcznych. W naszych badaniach (HERMAN-JEGLIŃSKA i współaut. 1997) stwierdziliśmy ponadto, że zwiększona liczba leworęcznych występuje tylko w takiej podgrupie osób transseksualnych, które nie mają leworęcznych w rodzinie, a więc u których najprawdopodobniej leworęczność nie jest zdeterminowana genetycznie, lecz być może jest wynikiem gry hormonów.

Prenatalny wpływ hormonów na mózg ujawnia się nie tylko w późniejszych zachowaniach seksualnych, ale w szerokiej gamie innych zachowań oraz uzdolnień, które są zróżnicowane płciowo. Zaczniemy omawianie tego zagadnienia od badań prowadzonych na zwierzętach. Zaobserwowano, że zachowania dorosłych myszy mogą zależeć od środowiska hormonalnego macicy. Zarodki żeńskie, które są otoczone zarodkami męskimi, i które w związku z tym są poddawane wyższym stęże-

²Ze względu na podobieństwo chemiczne do androgenów, estrogeny działają maskulinizująco na rozwijający się mózg.

niom testosteronu, jako dorosłe wykazują, oprócz cech anatomicznej maskulinizacji, większą agresywność. Są też mniej atrakcyjne dla samców. Zarodki męskie otoczone zarodkami żeńskimi, w wieku późniejszym wykazują cechy feminizacji (por. CREWS 1994).

Obserwacje te znajdują potwierdzenie w badaniach, w których wykazano, że zależnie od poziomu wcześniej działającego testosteronu, dorosłe szczury są mniej lub bardziej agresywne (BEATTY 1992). Okazało się na przykład, że samce szczurów wykastrowane w wieku dorosłym były bardziej agresywne niż te, które wykastrowano we wczesnym okresie życia. Jaki może być mechanizm tych zmian? Uważa się, że we wczesnym okresie życia androgeny nie tylko decydują o tym, że mózg kształtuje się w sposób bardziej męski (np. ma odpowiednią budowę struktur odpowiedzialnych za zachowania seksualne oraz jest bardziej asymetryczny), ale też, że stymulują one rozwój obwodów neuronalnych wrażliwych na androgeny, które, jak się uważa, mogą być zaangażowane w zachowania agresywne. W konsekwencji, w wieku dojrzałym, gdy poziom androgenów znacznie wzrasta, ich pobudzenie może prowadzić do zachowań agresywnych, typowych dla samców.

Interesujące jest też, że prenatalna androgenizacja może zostać zahamowana przez stres, który hamuje produkcję androgenów u męskich płodów. Udowodniono (WARD 1992), że matczyny stres wywołuje uwalnianie endogennych opioidów, które z kolei hamują wydzielanie gonadotropiny i w konsekwencji obniżają produkcję androgenów przez jądra płodu. Dane te potwierdzają badania na szczurach. Potomstwo samic poddanych eksperymentalnemu stresowi wykazuje typ zabaw charakterystyczny dla płci przeciwnej (WARD i STEHM 1991), a po podaniu hormonów płci przeciwnej ma skłonność do zachowań seksualnych sprzecznych z własną płcią. Co ciekawe, dimorficzne płciowo jądro SDN (ang. sexually dimorphic nucleus) znajdujące się w okolicy przedwzrokowej, które jest znacznie większe u samców niż u samic (dotyczy to także ludzi), zmniejsza się pod wpływem prenatalnego stresu (ANDERSON i współaut. 1986). Warto podkreślić, że to właśnie w tym rejonie istnieje

duża koncentracja receptorów androgenów w mózgach samców szczura. Można więc przypuszczać, że wpływy androgenów, o jakich przed chwilą była mowa, mogą w pewnym stopniu dokonywać się za pośrednictwem podwzgórza. Warto też dodać, że również u człowieka stres może hamować proces maskulinizacji. Głośne były doniesienia (choć podważane przez niektórych badaczy), że w okresie wojny, gdy matki ciężarne narażone były w wysokim stopniu na stres, rodziło się więcej osób homoseksualnych (DORNER i współaut. 1983).

Najbardziej spektakularnych danych dotyczących wpływu prenatalnie działających hormonów płciowych na kształtujący się mózg, a co za tym idzie na zachowanie w wieku późniejszym człowieka, dostarczają badania dziewcząt, które w okresie prenatalnym lub neonatalnym zostały poddane działaniu nadmiernej ilości androgenów. Taka sytuacja występuje u osób z wrodzonym przerostem nadnerczy (ang. congenital adrenal hyperplasia CAH). Następującą w takich przypadkach maskulinizację narządów rozrodczych można skorygować oraz zatrzymać nadprodukcję androgenów przez odpowiednie leczenie farmakologiczne. Jednak skutki ich prenatalnego oddziaływania na mózg pozostają nieodwracalne (DITTMANN 1997). Dziewczynki takie prezentują zachowania typowo chłopięce (BERENBAUM i HINES 1992), są skore do bójek, bawią się w wojnę, wyścigi samochodowe i budują konstrukcje z klocków, za nic mając zabawy rówieśniczek lalkami i w dom. Co więcej, dziewczęta te poddane testom psychologicznym rozwiązuje je podobnie jak chłopcy, wykazując duże zdolności wzrokowo-przestrzenne (NASS i BAKER 1991).

Podobny, maskulinizujący wpływ obserwowano u dziewcząt, których matki zażywały wspomniany już preparat estrogenowy DES (HINES i SHIPLEY 1984, EHRHARDT i współaut. 1985). Dziewczynki, które urodziły się po takiej kuracji, wykazywały większą asymetrię mózgową, a więc organizacja ich mózgów zbliżała się do tej, jaką zazwyczaj obserwuje się u mężczyzn. Na przykład, w testach rozdzielności słyszenia³ uzyskały większą przewagę prawego ucha; miały też zwiększoną skłonność do homoseksualizmu i biseksualizmu. Wyniki

³Testy rozdzielności słyszenia polegają na jednoczesnej prezentacji do dwojga uszu osoby badanej dwóch różnych bodźców. Porównuje się liczbę prawidłowo rozpoznanych bodźców z każdego ucha. Przewaga ucha lewego oznacza wyższą sprawność funkcji prawej półkuli, przewaga prawego ucha – wyższą sprawność półkuli lewej.

te są szczególnie ważne, jeśli chodzi o rozważania dotyczące ewentualnego wpływu hormonów na mózg i rozdzielenia wpływów biologicznych i kulturowych. W przeciwieństwie do innych zaburzeń, np. CAH, dziewczynki te nie przejawiają żadnych anomalii zewnętrznych, i w związku z tym nie ma żadnych powodów, by rodzice traktowali je w sposób odmienny od tego, w jaki traktują swoje inne córki. Jeśli więc obserwuje się jakieś zmiany w zachowaniu, czy zdolnościach u takich dziewcząt, można je przypisać bezpośrednio wpływowi hormonów na mózg, a nie czynnikom społecznym.

Z kolei mężczyźni z defektem polegającym na niewrażliwości na androgeny, przejawiają nie tylko kobiece cechy budowy anatomicznej i kobiecą identyfikację z płcią (MONEY i współaut. 1984), ale też i kobiecy typ psychiki, co ujawnia się m.in. w lepszych osiągnięciach w testach werbalnych, w porównaniu z testami wzrokowo-przestrzennymi (IMPERATO-MCGINLEY i współaut. 1991).

Istnieją teorie, które działanie hormonów płciowych w okresie prenatalnym odnoszą również do takich zjawisk jak leworęczność, dysleksja, choroby immunologiczne i transseksualizm. Najbardziej znaną teorią, która wywarła ogromny wpływ na rozwój badań nad różnicami płciowymi jest teoria Geschwinda (GESHWIND i GALABURDA 1987). Geschwind był jednym z pierwszych badaczy, którzy w hormonach płciowych upatrywali źródła zmienności mózgu. Rozwój mózgu w okresie płodowym uzależniał on przede wszystkim od działania testosteronu. Założył, że dwie półkule mózgowe nie rozwijają się w tym samym tempie, bowiem półkula prawa wyprzedza pod tym względem lewą. Taka nierównomierność jest normalną rozwojową tendencją. Niemniej u osób, u których poziom testosteronu jest wysoki, ta początkowa nierównomierność rozwoju jest znacznie większa, gdyż testosteron stymuluje rozwój prawej półkuli. W konsekwencji szybciej rozwijająca się półkula prawa hamuje rozwój lewej. W przypadkach zbyt wysokiego poziomu testosteronu mechanizm ten może prowadzić do leworęczności (lewa półkula steruje prawą ręką) oraz dysfunkcji językowych takich, jak np. dysleksja czy jękanie się (lewa półkula jest odpowiedzialna za procesy językowe). Przyspieszony rozwój prawej półkuli miałby z kolei prowadzić do szczególnego rozwoju zdolności wzrokowo-przestrzennych. Ponieważ poziom testosteronu u

mężczyzn z założenia jest wyższy, ryzyko wystąpienia leworęczności i dysleksji jest większe u tej płci. Jaki jest mechanizm takiego asymetrycznego działania testosteronu? Możliwe są tu dwie hipotezy: według jednej z nich różnice mogą dotyczyć stężenia testosteronu w dwóch półkulach, według drugiej zaś – poziomu receptorów tego hormonu. W ostatnich latach nagromadzono dowody wskazujące, iż rzeczywiście receptory androgeny mogą być nierównomiernie rozłożone w dwóch półkulach (u makaków).

Drugim istotnym elementem teorii Geschwinda było założenie, że zbyt wysoki poziom testosteronu prowadzi nie tylko do nierównomiernego rozwoju półkul mózgowych, ale do pewnych zaburzeń układu immunologicznego, wskutek nieprawidłowości rozwoju grasicy. W efekcie może dochodzić do uruchamiania w nadmiernym stopniu mechanizmów obronnych w odniesieniu do substancji, które normalnie nie wywołują silnych reakcji immunologicznych.

Geshwind dowodził, że jeśli jego teoria jest słuszna, to wśród mężczyzn więcej powinno być osób leworęcznych, dyslektyków oraz osób jękanących się, a jednocześnie zjawiska te powinny współwystępować z chorobami immunologicznymi. Przeprowadzono bardzo wiele badań, które miały na celu sprawdzenie tych hipotez. Wykazały one, że rzeczywiście wśród dyslektyków jest ogromna przewaga mężczyzn: dysleksja w tej grupie występuje ponad trzykrotnie częściej. Również jękanie znacznie częściej zdarza się u mężczyzn. Jeśli chodzi o leworęczność, to nie wszystkie badania wykazują tu istotne różnice płciowe. Warto jednak zwrócić uwagę, że nawet w tych pracach, w których nie ma istotnych różnic, z reguły obserwuje się pewną przewagę leworęcznych wśród populacji męskiej, w porównaniu z kobietą. Co więcej, dokładniejsze badania dotyczące siły preferencji wyboru jednej z rąk wskazują, że praworęczne kobiety osiągają bardziej skrajne wyniki tj. różnica między ręką prawą i lewą jest u nich większa niż u praworęcznych mężczyzn. Niektórzy autorzy jednak, tłumaczą ten efekt większą skłonnością do konformizmu u kobiet. Ogólnie można jednak przyjąć, że wprowadzone różnice nie są bardzo duże, niemniej ich kierunek zgodny jest z przewidywaniami Geschwinda. Przewidywania te nie całkiem się sprawdzają, jeśli chodzi o częstość występowania zaburzeń immunologicznych, które częściej wystę-

pują u kobiet. Jeśli jednak wziąć pod uwagę jedynie populację leworęcznych lub np. populację osób o wysokich uzdolnieniach matematycznych (teoria Geschwinda zakłada, że talenty matematyczne, związane z rozwojem prawej półkuli, i leworęczność idą w parze), to okaże się, że rzeczywiście osoby te wykazują zwiększoną podatność na choroby immunologiczne, takie jak różne alergie czy astma. Wśród leworęcznych jest np. 2.5 razy więcej osób cierpiących na te zaburzenia niż wśród praworęcznych. Co więcej, jeśli porównuje się częstość występowania leworęczności w różnych grupach osób, to tam, gdzie nasilenie leworęczności wzrasta, z reguły wzrasta też nasilenie chorób immunologicznych. Między tymi czynnikami więc najprawdopodobniej istnieje jakiś związek. Na marginesie warto wspomnieć, jak ogromna jest dysproporcja kobiet i mężczyzn (1:13) wśród talentów matematycznych (BENBOW 1988). Stosunkowo większą podatność kobiet na choroby immunologiczne Geschwind wyjaśnia w ten sposób, że w okresie dorosłym testosteron pełni funkcję ochronną w odniesieniu do chorób układu immunologicznego; w związku z tym ta część jego teorii może odnosić się tylko do wieku dziecięcego.

Pewnym poparciem dla teorii Geschwinda są również obserwacje, że chłopcy później zaczynają mówić, co pozostaje w zgodzie z założeniem, że rozwój lewej półkuli u nich jest spowolniony. Również pewne dane anatomiczne przemawiają na korzyść tej teorii. Na przykład badania mózgów ludzkich płodów dowiodły, że prawa półkula jest większa u płodów męskich; u płodów żeńskich zaś bądź brak jest takiej asymetrii, bądź asymetria jest

skierowana w przeciwnym kierunku (DE LA-COSTE i współaut. 1991). Co więcej, szczegółowe badania nad rozwojem anatomicznym półkul mózgowych wskazują, że istotnie w pierwszym okresie rozwoju prawa półkula może rozwijać się szybciej. Na przykład w lewej półkuli później pojawiają się niektóre zawoje w okolicy bruzdy Sylwiusza (CHI i współaut. 1977). Wykazano również, że kolaterale dendrytyczne w obszarach, które później zawiadują funkcjami mowy, rozwijają się później w półkuli lewej, choć generalnie ich gęstość w tej półkuli jest większa (SIMONDS i SCHEIBEL 1989).

Warto zauważyć, że nie wszyscy autorzy zgadzają się z teorią Geschwinda. Na ogół istnieje jednak zgodność co do faktu, iż prenatalnie działające hormony płciowe w sposób istotny wpływają na rozwijający się mózg. W efekcie płeć męska koreluje z takimi zjawiskami, jak leworęczność czy dysleksja. Coraz więcej prac sugeruje jednak, że mechanizmy działania hormonów mogą być znacznie bardziej złożone niż to zakłada teoria Geschwinda, np. że mogą być one inne u dwojga płci. Rozgranicza się też sprawę ilości androgenów oraz wrażliwości tkanki nerwowej na ten związek. Pojawiają się również prace postulujące, że to nie wysoki, a niski poziom testosteronu może prowadzić do leworęczności. Na przykład badania MOFFAT i HAMPSON (1996a) sugerują, że u osób leworęcznych poziom testosteronu w wieku dorosłym jest niższy, a nie wyższy od praworęcznych. Dane te jednak nie podważają słuszności tez Geschwinda jeśli się założy, że prenatalnie wyższy poziom tego hormonu może prowadzić do jego niższego poziomu w wieku dorosłym.

WPLYW HORMONÓW PŁCIOWYCH NA ZACHOWANIE W ŻYCIU DOROSŁYM

Z informacji, jakie przedstawiłam wynika, że hormony działające w okresie prenatalnym mają wpływ organizujący zarówno na różnicującą się tkankę narządów płciowych, jak i na tkankę nerwową. Oddziaływania te mają oczywiście swoje konsekwencje w późniejszych zachowaniach i zdolnościach przejawianych przez poszczególne osoby. Hormony działają jednakże również w wieku dorosłym i, jak się okazuje, ich aktualny poziom wcale nie jest obojętny dla przebiegu wykonywanych czynności. Działanie to określa się jako aktywizujące. Dobrym modelem do tego rodzaju badań są kobiety, u których cyklicznie

następują zmiany poziomu hormonów płciowych, związane z cyklem menstruacyjnym. Pewnych dowodów dostarczają również badania kobiet, u których stosuje się hormonalne terapie zastępcze, bądź po usunięciu jajników w wieku rozrodczym, bądź w wieku postmenopauzalnym, gdy samoistnie u nich następuje zahamowanie produkcji hormonów przez jajniki. Badania dotyczą również mężczyzn, u których bada się zarówno wpływ indywidualnego zróżnicowania poziomu hormonów, wpływ fluktuacji związanych z porami dnia i roku, jak też i wpływ patologii hormonalnych.

FLUKTUACJE WYDOLNOŚCI PSYCHICZNEJ W
ZALEŻNOŚCI OD FAZY CYKLU
MENSTRUACYJNEGO U KOBIET

Dość dobrze wiadomo, jakie zmiany w poziomie poszczególnych hormonów płciowych zachodzą u kobiet w czasie cyklu menstruacyjnego. W późnym okresie folikularnym (czyli bezpośrednio poprzedzającym jajczkowanie) następuje skokowy krótkotrwały wzrost poziomu estradiolu, przy jednocześnie stosunkowo niskim poziomie progesteronu. Poziom estradiolu i progesteronu wzrasta też i utrzymuje się na stosunkowo wysokim poziomie przez kilka dni w tzw. fazie środkowo-lutealnej (pomiędzy jajczkowaniem a miesiączką). W fazie menstruacyjnej oraz bezpośrednio po niej poziom obu tych hormonów pozostaje niski. U kobiet występują również pewne wahania poziomu testosteronu, lecz ze względu na ogólnie bardzo niską zawartość tego hormonu we krwi jest on na ogół pomijany w badaniach.

Badacze interesowali się wpływem miesięcznych fluktuacji hormonalnych na dwa typy zjawisk. Po pierwsze badano, czy hormony mają wpływ na poziom wykonania takich funkcji, w których dwie płcie wykazują największe różnice; po drugie, interesowano się czy fluktuacje poziomu hormonów mają wpływ na wzorzec asymetrii półkulowej, która, jak wielokrotnie dowiedziono, również wykazuje zróżnicowanie płciowe (u mężczyzn asymetria mózgowa jest zwykle wyraźniej zaznaczona).

Rozumowanie, jakie leżało u podstawy badania zmienności funkcji, w których stwierdza się największe różnice płciowe, było następujące. Jeśli to hormony decydują o tym, jak wykonujemy dany test, to poziom wykonania tych zadań, w których na ogół przewagę mają kobiety powinien być najwyższy wówczas, gdy poziom hormonów żeńskich jest najwyższy. Odwrotny efekt zaś powinno się obserwować w odniesieniu do zadań, w których tradycyjnie mężczyźni uzyskują lepsze wyniki: w tym przypadku kobiety powinny je rozwiązywać najlepiej gdy poziom żeńskich hormonów jest najniższy. Wyniki, jakie w różnych testach uzyskano, w przybliżeniu potwierdzają te przewidywania (SHERWIN 1994).

Zacznijmy od omówienia wyników testów wzrokowo-przestrzennych, w których lepsi są mężczyźni. Stwierdzono m.in., że w teście ukrytych figur, polegającym na odnalezieniu figury ukrytej wśród innych, kobiety wypadały najgorzej w okresie przedowulacyjnym, w którym poziom estradiolu jest najwyższy

(KOMENICH i współaut. 1978). Podobnie niski poziom wykonania testów przestrzennych obserwowano w środkowej fazie lutealnej, która również charakteryzuje się wysokim poziomem hormonów żeńskich. Odwrotne wyniki uzyskano w okresie menstruacji, w którym poziom hormonów żeńskich jest najniższy (HAMPSON i KIMURA 1988, HAMPSON 1990a). Badania te opierały się na relacjach badanych kobiet dotyczących fazy cyklu w jakiej się aktualnie znajdują i przewidywaniach dotyczących typowego poziomu hormonów w tym okresie. Są jednak również prace, w których bezpośrednio badano poziom hormonów we krwi lub ślinie. Badania te potwierdziły poprzednie doniesienia: w okresie przedowulacyjnym, gdy poziom estrogenu jest wysoki, kobiety słabo wypadały w testach przestrzennych, w okresie menstruacji oraz w okresie pomiędzy menstruacją a jajczkowaniem zaś, gdy poziom hormonów żeńskich jest niski, osiągały znacznie lepsze wyniki (HAMPSON 1990b, PHILLIPS i SHERWIN 1992b). Nowsze badania nie tylko potwierdziły te wyniki (dla testu rotacji przestrzennej uznawanego za najbardziej „męski” test), ale co ważniejsze, wykazały istnienie negatywnej korelacji pomiędzy poziomem estradiolu i wykonaniem testu (MAKI i współaut. 2002).

Na podstawie tego rodzaju badań można więc wysnuć wniosek, że wysoki poziom estradiolu ma negatywny wpływ na poziom wykonania zadań przestrzennych. Stwierdzenie to pozostaje w zgodzie z poglądem, iż mężczyźni przewyższają kobiety pod względem zdolności przestrzennych.

A jak wypadają kobiety w zadaniach werbalnych w zależności od fazy cyklu? Są to te zadania, w których na ogół uzyskują one lepsze wyniki niż mężczyźni. Przewidywania są tu oczywiście takie, że w fazach charakteryzujących się wysokim poziomem estradiolu kobiety powinny uzyskiwać wyższe wyniki, niż w fazach charakteryzujących się niskim poziomem tego hormonu. Rzeczywiście badania wykazały, że kobiety osiągały lepsze wyniki (krótsze czasy) w zadaniach artykulacyjnych polegających np. na nazywaniu kolorów lub głośnym odczytywaniu słów w czasie fazy lutealnej (ANDERSON 1972). W bardziej złożonych zadaniach, wymagających zrozumienia złożonych słownych instrukcji, kobiety również wypadały gorzej w fazie menstruacyjnej niż w fazach, w których poziom żeńskich hormonów jest wysoki (WICKHAM 1958); podobnie było w

odniesieniu do testów fluencji werbalnej (HAMPSON 1990a, 1990b, MAKI i współaut. 2002). Maki i współautorzy wykazali ponadto pozytywną korelację pomiędzy poziomem estradiolu a poziomem fluencji werbalnej. W konkluzji można stwierdzić, że choć tego typu badań nie jest bardzo wiele, przyniosły one dość zgodne wyniki wskazujące, że estrogen wspomaga wykonanie prostych zadań werbalnych czy artykulacyjnych u kobiet.

Ciekawe wyniki uzyskano w prowadzonych ostatnio badaniach dotyczących różnych form pamięci (MAKI i współaut. 2002). Okazało się, że estradiol ma wpływ na pewne formy pamięci utajonej np. na tzw. priming⁴. Interesujące jest to, że w przypadku primingu semantycznego (gdzie w grę wchodziło rozumienie znaczenia kategorii pamiętanych bodźców) wpływ estradiolu był pozytywny, zaś w przypadku primingu percepcyjnego (gdzie pamięć była oparta o obrazy wzrokowe bodźców) efekt był negatywny. Te, na pierwszy rzut oka dość zaskakujące wyniki, bardzo dobrze wpisują się w koncepcję o pozytywnym wpływie estrogenu na procesy językowe i negatywnym na procesy wzrokowo-przestrzenne.

Badania dotyczyły jeszcze jednej sfery zadań, w których kobiety na ogół wykazują przewagę nad mężczyznami, a mianowicie zadań wymagających sprawności manualnej. Przewidywano, że kobiety powinny uzyskiwać szczególnie dobre wyniki w testach ruchowych w fazach z wysokim poziomem hormonów żeńskich. Uzyskane wyniki potwierdziły te przypuszczenia. W fazie lutealnej kobiety wykazywały większą sprawność manualną (mierzone prędkość i koordynację wykonania), niż w fazach z niskim poziomem estrogenu (HAMPSON i KIMURA 1988, MAKI i współaut. 2002).

Ponieważ mężczyźni i kobiety różnią się nie tylko pod względem poziomu wykonania różnych zadań, ale również pod względem funkcjonalnej asymetrii ich mózgów, zadawano sobie pytanie, czy stopień tej asymetrii może ulegać zmianom w zależności od cyklu menstruacyjnego. Przeprowadzono bardzo wiele badań na ten temat, których wyniki nie zawsze są jednoznaczne. Ogólnie wskazują

one, że również asymetria mózgowa podlega wpływowi hormonów płciowych. W jednym z takich eksperymentów badano (SANDERS i WENMOTH 1998) kobiety w środkowej fazie lutealnej, gdy poziom estrogenu jest stosunkowo wysoki i w fazie menstruacyjnej, gdy jest on niski. Stosowano dwa różne testy rozdzielności słyszenia³, z których jeden został dobrany jako test wykazujący przewagę lewej półkuli/prawego ucha (test w którym stosowano sylaby składające się ze spółgłoski i dwóch samogłosek np. baa) oraz drugi, wykazujący przewagę półkuli prawej/lewego ucha (w którym osoby badane miały rozpoznawać muzyczne akordy). Testy te umożliwiały porównanie sprawności działania każdej z półkul w zależności od poziomu hormonów. W badaniach tych, zgodnie z przewidywaniem, obserwowano przewagę lewej półkuli dla materiału werbalnego i prawej – dla materiału muzycznego, niezależnie od fazy cyklu. Hormony jednakże wywierały istotny wpływ na poziom wykonania tego zadania. Największy stopień asymetrii w przypadku zadań muzycznych obserwowano w fazie menstruacyjnej, zaś w przypadku zadań werbalnych – w fazie lutealnej. Interesujące jest przy tym, że zależność ta wynikała z jednej strony z bardzo niskiego w fazie menstruacyjnej wykonania zadania muzycznego przez lewą półkulę a jednocześnie bardzo dobrego przez prawą, z drugiej zaś, z bardzo słabego poziomu funkcjonowania prawej półkuli w fazie lutealnej dla materiału werbalnego i bardzo dobrego funkcjonowania w tej fazie półkuli lewej. Z danych tych wynika więc, że wraz z poziomem hormonów zmienia się zarówno poziom funkcjonowania lewej, jak i prawej półkuli. Zmiany te jednakże idą w różnych kierunkach: lewa półkula, niezależnie od typu materiału jaki opracowuje, działa lepiej w fazie lutealnej, prawa zaś, lepiej w fazie menstruacyjnej. Podsumowując, wzrost poziomu estrogenów ma odwrotny wpływ na dwie półkule: lewa poprawia swoje możliwości, prawa ulega stłumieniu. Ten wzorzec zgadza się z charakterem działania każdej z półkul. Lewa, „werbalna”, funkcjonuje lepiej w fazie, w której wysoki jest poziom estrogenów wspomagających

⁴Priming to forma pamięci utajonej polegająca na tym że bodźce, z którymi wcześniej osoba badana miała do czynienia wpływają, choć w sposób nieuświadomiony, na jej aktualne zachowanie. Na przykład jeśli wcześniej zapoznaliśmy się z jakąś listą słów i po jakimś czasie mamy utworzyć jakąś inną listę ze słów, które nam przyjdą do głowy, to wśród wymienionych wyrazów stosunkowo często znajdą się te, które były na poprzedniej liście lub też inne, lecz semantycznie jakoś z nimi powiązane.

funkcje werbalne. Prawa, „niewerbalna”, („przestrzenna”) działa lepiej w fazie menstruacyjnej, w której poziom estrogenów jest niski, co sprzyja wykonaniu funkcji niewerbalnych (w tym przypadku muzycznych). Inne prace dotyczące wpływu zmian hormonalnych w cyklu menstruacyjnym na asymetrię funkcjonalną mózgu (AYEMUS i współaut. 1989, MEAD i HAMPSON 1996, BIBAWI i współaut. 1995) potwierdzają tezę o istnieniu związku pomiędzy tymi zjawiskami, wskazując jednocześnie, że związek ten może być bardziej złożony, niż sugerują to przytoczone wyżej badania SANDERS i WENMOTH (1998). Ponadto niektóre prace postulują, że istotne znaczenie ma nie tyle poziom estrogenów co progesteronu, który, poprzez zmniejszenie transmisji międzypółkulowej, prowadzi do zmniejszenia funkcjonalnej asymetrii mózgu (HAUSMANN i GUNTURKUN 2000).

Ogólnie, badania kobiet w różnych fazach cyklu menstruacyjnego potwierdzają tezę, że hormony nie tylko wpływają na mózg w okresie jego organizacji, ale również mają aktywizujący wpływ w dorosłym życiu człowieka. Wysoki poziom hormonów żeńskich sprzyja dobremu wykonaniu zadań, w których na ogół lepsze wyniki uzyskują kobiety, zaś obniża wyniki w testach, w których prym wiodą mężczyźni. Ma to swoje konsekwencje dla aktualnego stanu asymetrii funkcjonalnej mózgu.

Fluktuacje asymetrii mózgowej zależne od hormonów wykazywano nie tylko w badaniach dotyczących faz menstruacyjnych. W eksperymentach prowadzonych przy pomocy techniki neuroobrazowania u starszych kobiet stosujących kuracje estrogenowe wykazano np. że wskutek kuracji zwiększa się asymetria mózgowa dla pamięci operacyjnej, tzw. HERA (ang. hemisphere encoding/retrieval asymmetry), polegająca na aktywacji lewych płatów czołowych w procesach zapamiętywania i prawych w procesach przypominania (SHAYWITZ i współaut. 1999). Ostatnie badania MOFFAT i HAMPSON (2000) wykazały z kolei, że poziom testosteronu we krwi osób leworęcznych i praworęcznych ma związek z lateralizacją funkcji werbalnych w ich mózgach: jest on wyższy u tych osób, u których ta sama półkula jest dominująca dla funkcji językowych i ruchowych (np. u osób praworęcznych lewa półkula). Wyjaśnienie tego typu odkryć pozostaje ciągle w sferze domysłów.

WPLYW KURACJI ESTROGENOWYCH NA FUNKCJE MÓZGOWE KOBIEŃ

Przejdźmy teraz do omówienia wpływu estrogenów podawanych kobietom w celach leczniczych. Najwięcej danych dotyczy kobiet, które zostały poddane zastępczej kuracji estrogenowej w okresie postmenopauzalnym. Menopauza to przejście z fazy rozrodczej do bezpłodnej, w czasie której jajniki produkują coraz mniejszą dawkę estradiolu i progesteronu, co w konsekwencji prowadzi do ustania menstruacji. Ponieważ, jak się uważa, zaprzestanie produkcji estradiolu prowadzi do wielu negatywnych skutków takich jak osteoporoza, osłabienie wydolności psychicznej, obniżenie nastroju, niepokoju, bezsenności i innych nieprzyjemnych objawów wegetatywnych, obecnie proponuje się kurację zastępczą, polegającą na podawaniu estradiolu. Badania wskazują, że podawanie tego hormonu nie tylko usuwa te nieprzyjemne dolegliwości, lecz również może wpływać na wydolność psychiczną. Dotyczy to zwłaszcza pamięci.

Już w latach 50. po raz pierwszy opisywano skutki podawania starszym kobietom estrogenów. W jednym z badań np. podawano 75 letnim kobietom przez 12 miesięcy estrogen (1 raz na tydzień) innym zaś placebo. Stwierdzono wzrost ilorazu inteligencji (ang. intelligence quotient IQ) w skali werbalnej testu Wechslera u kobiet zażywających estrogen, podczas gdy u kobiet którym podawano placebo zanotowano spadek IQ (CALDWELL i WATSON 1952). Podobnych zmian nie obserwowano dla skali niewerbalnej. Już te wczesne wyniki wskazywały, że pozytywny wpływ, jaki wywiera estrogen na procesy psychiczne, może ograniczać się tylko do funkcji werbalnych. Interesujące jest, że po odstawieniu estrogenów, po okresie jednego roku wyniki tych samych osób spadły, co wskazuje, że efekt działania estrogenu jest krótkotrwały i wiąże się prawdopodobnie z aktualnym poziomem tego hormonu.

Trzeba podkreślić, że wyniki badań nad wpływem estrogenów podawanych starszym kobietom na pamięć i uczenie się nie są całkiem jednoznaczne (SHERWIN 1994, YAFFE i współaut. 1998). Problem w tym, że różni badacze stosowali różne testy oraz, że często nie mierzono rzeczywistego poziomu estrogenów we krwi. W efekcie trudno jest więc powiedzieć, jakim oddziaływaniom podlegały mózgi badanych osób. Generalnie jednakże, wiele

prac potwierdza pozytywny wpływ estrogenów na pamięć, zwłaszcza na pamięć werbalną (ROBINSON i współaut. 1994, WOLF i współaut. 1999, HOGERVORST i współaut. 1999, DRAKE i współaut. 2000, CARLSON i SHERWIN 2000). Dodatkowym argumentem potwierdzającym taką tezę jest stwierdzenie korelacji pomiędzy dawką podawanych estrogenów a wynikami testów pamięci (WOLF i współaut. 1999). Wykazano ponadto, że kuracje estrogenowe u dziewcząt z zespołem Turnera (genotyp XO prowadzący do braku jajników) poprawiały ich pamięć zarówno werbalną, jak i niewerbalną (ROSS i współaut. 2000). Generalnie wpływ estrogenów nie jest jednak duży i nie dotyczy wszystkich stosowanych testów (SHERWIN 1998).

Oprócz badań dotyczących funkcji poznawczych, w literaturze można również znaleźć doniesienia wskazujące, że u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą poprawia się również szybkość wykonywania zadań ruchowych (HOGERVORST i współaut. 1999).

Szeroko zakrojone badania na dużej próbie kobiet w podeszłym wieku wykazały, że zażywanie estrogenów chroniło je przed zmianami typu demencji starczej. Meta-analiza dokonana przez YAFFE i współaut. (1998) wskazuje, że o 29% zmniejsza się ryzyko wystąpienia objawów demencji u osób zażywających estrogeny. W wielu testach wypadały one lepiej niż ich równolatki, które nie były poddane takiej kuracji (JACOBS i współaut. 1998). Są też dane wskazujące, że estrogen może w pewnym stopniu chronić przed rozwojem choroby Alzheimera. Już w latach 80. pewien młody lekarz Howard Fillit zastosował estrogen u 80-cio letniej kobiety (Elzy) chorej na chorobę Alzheimera. Wskutek terapii Elza z cichej, apatycznej, niezdolnej do nauczania się wielokrotnie powtarzanych par słów stała się rozmowną, zwracającą uwagę na otoczenie i zdolną do uczenia się osobą. Pod wpływem estrogenów u Elzy inaczej zaczął funkcjonować mózg. Co więcej, otrzymała nawet propozycję wyjścia za mąż za swojego „chłopaka” poetę (cyt. za WICKELGREN 1997).

Kolejne badania dostarczyły zachęcających wyników wskazujących, że hormony mogą zapobiegać lub spowalniać rozwój choroby Alzheimera (HENDERSON 1997, CHOLERTON i współaut. 2002). Badania te prowadzono m. in. na populacjach starszych kobiet i porównywano częstość wystąpienia choroby Alzheimera u osób stosujących i nie stosujących estroge-

nową kurację zastępczą. W badaniach, w których brało udział 1124 starszych kobiet, monitorowanych przez 1–5 lat, TANG i współaut. (1996) stwierdzili, że jedynie u 6% spośród tych, które zażywały preparaty estrogenowe rozwinęła się choroba Alzheimera w porównaniu z 16% wśród kobiet, które nie stosowały kuracji estrogenowej. Podobne dane przedstawiono w pracy przeglądowej HENDERSONA (1997). W innych badaniach prowadzonych na kobietach z chorobą Alzheimera niektórym pacjentkom podawano przez pewien okres estrogeny a innym – placebo i porównywano efekty. Stwierdzono m.in. że podawanie estrogenów przez 2 miesiące prowadzi do poprawy pamięci i uwagi (ASTHANA i współaut. 2001). Inni badacze z kolei stwierdzili bezpośrednią zależność pomiędzy poziomem estrogenów we krwi a występowaniem choroby Alzheimera u starszych kobiet. U pacjentek z chorobą Alzheimera stwierdzono niższy poziom estradiolu niż u pacjentek zdrowych (MANLY i współaut. 2000). Danych pochodzących od pacjentów z chorobą Alzheimera jest ciągle jednak zbyt mało, a krótkotrwałe badania prowadzone na stosunkowo nielicznych próbach z niedostatecznie kontrolowanymi zmiennymi nie pozwalają na jednoznaczne konkluzje (YAFFE i współaut. 1998).

Bardzo dobrym sposobem na mierzenie efektów estrogenów na pracę mózgu było badanie kobiet, które przeszły tzw. chirurgiczną menopauzę. Są to kobiety, którym ze względów terapeutycznych usunięto jajniki, co oczywiście spowodowało drastyczną zmianę poziomu estrogenów. Tego rodzaju przypadki pozwalają na bardzo ścisłą kontrolę wszystkich parametrów. W dobrze zaplanowanych badaniach tego rodzaju mierzy się poziom hormonów w jakiś czas przed wykonaniem operacji, a następnie w różnych okresach po operacji, jednocześnie dając do wykonania różne zadania badające procesy poznawcze. W niektórych badaniach podaje się różnym kobietom różne formy estrogenów. Często też za grupę porównawczą służą kobiety, którym podaje się placebo. Grupę kontrolną mogą stanowić pacjentki, które przeszły np. operację usunięcia macicy, ale nie jajników. W tego rodzaju badaniach stwierdzono, że już po upływie dwóch miesięcy od operacji kobiety otrzymujące estrogen bądź poprawiły swoje wyniki, bądź ich nie pogarszały w testach pamięci werbalnej i uczenia się par słów, podczas gdy kobiety za-

żywające placebo w analogicznych testach bądź utrzymywały stały poziom wykonania, bądź go pogarszały (SHERWIN 1988, SHERWIN i PHILLIPS 1990, PHILLIPS i SHERWIN 1992a). Pogorszenie takie stwierdzano również i w innych badaniach, wykazując jednocześnie, że występuje ono w silniejszym stopniu niż u kobiet z fizjologiczną menopauzą (NAPPI i współaut. 1999).

Podsumowując, badania dotyczące wpływu estrogenów u kobiet wskazują, że działa on pozytywnie zarówno na krótkotrwałą, jak i długotrwałą pamięć werbalną. Podobnych efektów nie stwierdza się dla pamięci niewerbalnej. Ponadto, hormony żeńskie przeciwdziałają demencji starczej.

A jak działa testosteron? Poziom tego hormonu u kobiet jest generalnie bardzo niski. Wspominałam wcześniej, że w niektórych przypadkach może on jednak być patologicznie wysoki, co na ogół prowadzi do wyjątkowo dobrych wyników w testach przestrzennych. Stwierdzono, że podawanie testosteronu podczas terapii transseksualnych kobiet wpływa pozytywnie na poziom wykonania testów przestrzennych (SLABBEKOORN i współaut. 1999). Są również badania, w których starano się określić wpływ naturalnych zmian poziomu testosteronu na funkcje poznawcze u kobiet. Zgodnie z oczekiwaniem wykazano w nich, że stosunkowo wysoki poziom testosteronu sprzyja dobremu wykonaniu testów przestrzennych (MOFFAT i HAMPSON 1996b). Nie stwierdzono natomiast jego wpływu na testy werbalne (NEAVE i współaut. 1999).

HORMONY A FUNKCJE MÓZGOWE U MĘŻCZYZN

Nieco inaczej sprawa przedstawia się u mężczyzn. Niektóre badania wskazywały, że wysoki poziom testosteronu sprzyja wykonaniu testów przestrzennych, zaś ma negatywny wpływ na testy werbalne (CHRISTIANSE i KNUSSMANN 1987). Obecnie bardziej powszechna jest jednak opinia, że wysoki poziom testosteronu u mężczyzn wiąże się ze słabym wykonaniem testów przestrzennych (MOFFAT i HAMPSON 1996b, KIMURA 1996). Przeprowadzono interesujące badania (O'CONNOR i współaut. 2001) na mężczyznach, którym podawano przez 8 tygodni testosteron lub placebo oraz na mężczyznach, u których występowało zaburzenie polegające na obniżonej produkcji testosteronu przez jądra. Tej ostatniej

grupie również podawano testosteron. Porównując poziom wykonania testów poznawczych przez badane grupy przed kuracją i w jej trakcie stwierdzono, że w grupie zdrowych mężczyzn podanie testosteronu obniżało ich zdolności wzrokowo-przestrzenne. Grupa ta zaś w wyniku kuracji osiągała lepsze wyniki niż grupa z placebo w testach fluencji werbalnej. Grupa z obniżoną produkcją testosteronu ogólnie we wszystkich testach wypadła gorzej, niż pozostałe grupy, jednak jej wyniki poprawiały się pod wpływem podawania testosteronu. Dane te sugerowały więc, że u mężczyzn, przeciwnie niż u kobiet, wysoki poziom testosteronu (powyżej normy) ma zaburzający wpływ na zdolności przestrzenne a pozytywny na werbalne. Jeśli jednak testosteron podawać mężczyznom w starszym wieku, u których w sposób naturalny nastąpił jego spadek, efekty są pozytywne (CHERRIER i współaut. 2001) i to zarówno w odniesieniu do zdolności przestrzennych, jak i pamięci werbalnej.

Ogólnie więc testosteron zaaplikowany osobom o niskim jego poziomie (kobietom, mężczyznom z patologicznie niskim poziomem tego hormonu lub mężczyznom starszym) wpływa pozytywnie na wyniki testów przestrzennych. Odwrotnie jest, gdy podaje się go osobom z naturalnie wysokim jego poziomem. Optymalny wydaje się więc poziom pośredni. Jeśli porównywano wyniki mężczyzn charakteryzujących się różnym – lecz w granicach normy – poziomem testosteronu, nie stwierdzono widocznego wpływu na wykonanie zadań poznawczych (KAMPEN i SHERWIN 1996).

Interesujące jest, że w zależności od pory dnia następują fluktuacje poziomu testosteronu (jego poziom jest najwyższy rano). Zastanawiano się, czy te fluktuacje mają wpływ na poziom wykonania testów poznawczych. Jeśli dotychczasowe przypuszczenia są słuszne, to kobiety badane wcześniej rano powinny lepiej wykonywać testy przestrzenne, niż kobiety badane w późniejszych godzinach. U mężczyzn tendencja powinna być dokładnie odwrotna. Wyniki uzyskane przez MOFFAT i HAMPSON (1996b) oraz KIMURĘ (1996) w odniesieniu do mężczyzn potwierdziły te przewidywania. Niektórzy autorzy wskazują, ponadto, na istnienie sezonowych wahań poziomu wykonania testów poznawczych u mężczyzn (KIMURA i TOUSSAINT 1991, KIMURA i HAMPSON 1994) co, jak postulowano, ma związek z sezonowymi fluktuacjami testosteronu. Nowsze badania

wskazują, że rzeczywiście pory roku mają wpływ na wydolność psychiczną i asymetrię mózgową (i to nie tylko u mężczyzn, lecz również u kobiet), jednak związek tych zjawisk z fluktuacjami hormonów jest niejasny (por. WISNIEWSKI i NELSON 2000).

Jeśli chodzi o wpływ estrogenów na funkcje psychiczne u mężczyzn (estradiol u mężczyzn jest produkowany z testosteronu w procesie zwanym aromatazą) to dane są niejednoznaczne. Niektórzy badacze stwierdzają negatywny związek pomiędzy ilością naturalnie występującego estradiolu a wydolnością umysłową (BARRETT-CONNOR i współaut. 1999). Inni wykazują, że związek ten jest pozytywny, przynajmniej jeśli chodzi o poziom wykonania niektórych testów angażujących pamięć krótko-

trwałą i uwagę (CARLSON i SHERWIN 2000) oraz pamięć wzrokową (KAMPEN i SHERWIN 1996). Ciekawe, że badania prowadzone na starszych osobach powyżej 65 roku życia wykazały, że poziom estradiolu u mężczyzn jest wyższy niż u kobiet w podobnym wieku, nie stosujących estrogenowych kuracji zastępczych (CARLSON i SHERWIN 2000). Konkluzje, jakie wyciągają autorzy odnośnie pozytywnego wpływu estradiolu na pamięć u mężczyzn mogą jednak budzić wątpliwości ze względu na fakt, że badana grupa mężczyzn różniła się od kobiet również wyraźnie wyższym poziomem testosteronu.

Podsumowując zagadnienie wpływu hormonów na funkcje psychiczne w wieku dorosłym można stwierdzić, że wpływ ten zależy od badanej funkcji jest różny u dwóch płci.

UWAGI KOŃCOWE

Wiele badań, a zwłaszcza te, które wskazywały na pozytywną rolę estrogenów w zapobieganiu i leczeniu choroby Alzheimera, budzi szereg wątpliwości. Stwierdzenie, że hormony płciowe mogą rzeczywiście wpływać na procesy psychiczne nieuchronnie domagało się wskazania, jaka jest neurobiologiczna natura tych zmian. Obecnie prowadzi się wiele doświadczeń mających na celu wyjaśnienie tych kwestii. Niezwykle szybko rozwijające się badania dostarczają wielu dowodów wskazujących, jakie konkretne mechanizmy są odpowiedzialne za wpływy hormonów na procesy mózgowe.

Badania te wskazują, że hormony, których rolę ograniczano dotąd do sfery zachowań i procesów związanych z seksem odgrywają zasadniczą rolę w biochemicznych procesach zachodzących w mózgu. Wpływy te dotyczą zwłaszcza tych rejonów mózgu, które związane

są z procesami uczenia się i pamięci. Wykazano między innymi, że pod ich wpływem mogą tworzyć się nowe połączenia synaptyczne, a nawet powstawać kolce i drzewka dendrytyczne. Eksperymentalnie dowiedziono też, że działają protekcyjnie na neurony, zapobiegając ich degeneracji w procesach demencyjnych. Coraz lepiej poznajemy też mechanizmy molekularne tych zmian. Omówienie tych niezwykle ciekawych wyników przekracza jednak możliwości tego artykułu. Warto jednak podkreślić, że badania biochemiczne, molekularne i anatomiczne pokazujące, w jaki sposób hormony wpływają na nasze procesy psychiczne, nie tylko uwiarygodniają badania psychologiczne, ale otwierają zupełnie nowe perspektywy dla zrozumienia ludzkich zachowań oraz dla przeciwdziałania chorobom atakującym mózg.

BRAIN IN THE HORMONES' POWER

S u m m a r y

This review article describes the organizational effects of sex hormones on the developing brain and their activational role in regulation of brain function in adulthood. Gender differences in behavior and mental function depend on the action of sex hormones. Clinical studies showing the consequences of hormonal abnormalities, the effects of hormonal treatment as well as the effects of natural fluctuations in the circulating sex hor-

mones are presented. All these data lead to the coherent view that hormones not only control reproductive behavior but also play a key role in regulation of various cognitive functions. Findings of basic neuroscience help to elucidate the mechanisms of hormones action at the level of neurochemistry or fine-grained neuroanatomy of synaptic connections in the brain areas known to be critically involved in learning and memory.

LITERATURA

- AYEMUS M., WEXLER B. E., BOULIS N., 1989. *Changes in perceptual asymmetry with the menstrual cycle*. Neuropsychologia 27, 233–240.
- ANDERSON E. I., 1972. *Cognitive performance and mood changes as they relate to the menstrual cycle and estrogen level*. Dissert. Abstr. Int. 33, 758B.
- ANDERSON R. H., FLEMING D. E., RHEES R. W., KINGHORN E., 1986. *Relationships between sexual activity, plasma testosterone, and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in prenatally stressed and non-stressed rats*. Brain. Res. 370, 1–10.
- ASTHANA S., BAKER L. D., CRAFT S., STANCZYK F. Z., VEITH R. C., RASKIND M. A., PLYMATE S. R., 2001. *High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of a randomized study*. Neurology 57, 605–612.
- BARRETT-CONNOR E., GOODMAN-GRUEN D., PATAY B., 1999. *Endogenous sex hormones and cognitive function in older men*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 84, 3681–3685.
- BEATTY W. W., 1992. *Gonadal hormones and sex differences in nonreproductive behaviors*. [W:] *Handbook of behavioral neurobiology: sexual differentiation*. GERALD A. A., MOLTZ H., WARD I. L. (red.). New York, Plenum, 363.
- BENBOW C. P., 1988. *Sex differences in mathematical reasoning abilities in intellectually talented preadolescents: the nature, effects, possible causes*. Behav. Brain. Sci. 11, 169–232.
- BERENBAUM S. A., HINES M., 1992. *Early androgens are related to childhood sex-typed toy preferences*. Psychol. Sci. 3, 203–206.
- BIBAWI D., CHERRY B., HELDIGE J. B., 1995. *Fluctuations of perceptual asymmetry across time in women and men: effects related to the menstrual cycle*. Neuropsychologia 33, 131–138.
- BREEDLOVE S. M., 1994. *Sexual differentiation of the human nervous system*. Ann. Rev. Psychol. 45, 389–418.
- CALDWELL B. M., WATSON R. I., 1952. *An evaluation of psychologic effects of sex hormone administration in aged women. Results of therapy after six months*. J. Gerontol. 7, 228–244.
- CARLSON N. R., 1998. *Physiology of behavior: reproductive behavior*. Allyn and Bacon, Boston, 10, 289–323.
- CARLSON L. E., SHERWIN B., 2000. *Higher levels of plasma estradiol and testosterone in healthy elderly men compared with age-matched women may protect aspects of explicit memory*. J. North Am. Menopause Soc. 7, 168–177.
- CHERRIER M. M., ASTHANA S., PLYMATE S., BAKER L., MATSUMOTO A. M., PESKIND E., RASKIND M. A., BRODKIN K., BREMNER W., PETROVA A., LATENDRESSE S., CRAFT S., 2001. *Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men*. Neurology 57, 80–88.
- CHI J. G., DOOLING E. C., GILLES F. H., 1977. *Left-right asymmetries of the temporal speech areas of the human fetus*. Arch. Neurol. 34, 346–348.
- CHOLERTON B., GLEASON C. E., BAKER L. D., ASTHANA S., 2002. *Estrogen and Alzheimer's disease: the story so far*. Drugs Aging 19, 405–427.
- CHRISTIANSE K., KNUSSMANN R., 1987. *Sex hormones and cognitive functioning in men*. Neuropsychobiology 18, 27–36.
- CREWS D., 1994. *Płeć zwierząt*. Świat Nauki 46–53.
- DE LACOSTE M. C., HORVATH D. S., WOODWARD D. J., 1991. *Possible sex differences in the developing human fetal brain*. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 13, 831–846.
- DITTMANN R. W., 1997. *Sexual behavior and sexual orientation in females with congenital adrenal hyperplasia*. Sexual Orientation.
- DORNER G., 1985. *Sex-specific gonadotrophin secretion, sexual orientation and gender role behavior*. Exp. Clin. Endocrinol. 86, 1–6.
- DORNER G., SCHENK B., SCHMIEDEL B., AHRENS L., 1983. *Stressful events in prenatal life of bi- and homosexual men*. Exp. Clin. Endocrinol. 81, 83–87.
- DRAKE E. B., HENDERSON V. W., STANCZYK F. Z., MCCLEARY C. A., BROWN W. S., SMITH C. A., RIZZO A. A., MURDOCK G. A., BUCKWALTER J. G., 2000. *Associations between circulating sex steroid hormones and cognition in normal elderly women*. Neurology 8, 599–603.
- EHRHARDT A. A., MEYER-BAHLBURG H. F., ROSEN L. R., FELDMAN J. F., VERIDIANO N. P., ZIMMERMAN I., MCEWEN B. S., 1985. *Sexual orientation after prenatal exposure to exogenous estrogen*. Arch. Sex. Behav. 14, 57–77.
- GESCHWIND N., GALABURDA A. M., 1985. *Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology. III. A hypothesis and a program for research*. Arch. Neurol. 42, 428–459.
- GESHWIND N., GALABURDA A. M., 1987. *Cerebral lateralization: biological mechanisms, associations and pathology*. MIT Press, Cambridge MA.
- HAMPSON E., 1990a. *Estrogen-related cognitive abilities across the menstrual cycle*. Brain. Cogn. 14, 26–43.
- HAMPSON E., 1990b. *Estrogen-related variations in human spatial and articulatory motor skills*. Psychoneuroendocrinology 15, 97–111.
- HAMPSON E., KIMURA D., 1988. *Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills*. Behav. Neurosci. 102, 456–459.
- HAUSMANN M., GUNTURKUN O., 2000. *Steroid fluctuations modify functional cerebral asymmetries: the hypothesis of progesterone-mediated interhemispheric decoupling*. Neuropsychologia 38, 1362–1374.
- HENDERSON V. W., 1997. *The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease*. Neurology 48, 27–35.
- HERMAN-JEGLIŃSKA A., DULKO S., GRABOWSKA A., 1997. *Transsexuality and asexuality: do they share a common origin?* [W:] *Sexual orientation: toward biological understanding*. ELLIS L., EBERTZ L. (red.). Westport: Praeger 163–180.
- HINES M., SHIPLEY C., 1984. *Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES) and the development of sexu-*

- ally dimorphic cognitive abilities and cerebral lateralization. *Dev. Psychol.* 20, 81-94.
- HOGERVORST E., BOSHIJSEN M., RIEDEL W., WILLEKEN C., JOLLES J., 1999. *The effect of hormone replacement therapy on cognitive function in elderly women.* *Psychoneuroendocrinology* 24, 43-68.
- HOLTZEN D. W., 1994. *Handedness and sexual orientation.* *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 16, 702-712.
- IMPERATO-MCGINLEY J., PICHARDO M., GAUTIER T., VOYER D., BRYDEN M. P., 1991. *Cognitive abilities in androgen-insensitive subjects: comparison with control males and females from the same kindred.* *Clin. Endocrinol.* 34, 341-347.
- JACOBS D. M., TANG M. X., STERN Y., SANO M., MARDER K., BELL K. L., SCHOFIELD P., DOONEEF G., GURLAND B., MAYEUX R., 1998. *Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause.* *Neurology* 50, 368-373.
- KAMPEN D. L., SHERWIN B. B., 1996. *Estradiol is related to visual memory in healthy young men.* *Behav. Neurosci.* 110, 613-617.
- KIMURA D., 1996. *Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function.* *Curr. Opin. Neurobiol.* 6, 259-263.
- KIMURA D., HAMPSON E., 1994. *Cognitive pattern in men and women is influenced by fluctuations in sex hormones.* *Curr. Directions Psychol. Sci.* 3, 57-61.
- KIMURA D., TOUSSAINT C., 1991. *Sex differences in cognitive function vary with the season.* *Soc. Neuroscience Abstracts* 17, 868.
- KOMENICH P., LANE D. M., DICKEY R. P., STONE S. C., 1978. *Gonadal hormones and cognitive performance.* *Physiol. Psychol.* 6, 115-120.
- MAKI P. M., RICH J. B., ROSENBAUM R. S., 2002. *Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women.* *Neuropsychologia* 40, 518-529.
- MANLY J. J., MERCHANT C. A., JACOBS D. M., SMALL S. A., BELL K., FERIN M., MAYEUX R., 2000. *Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women.* *Neurology* 54, 833-837.
- MEAD L. A., HAMPSON E., 1996. *Asymmetric effects of ovarian hormones on hemispheric activity: evidence from dichotic and tachistoscopic tests.* *Neuropsychologia* 10, 578-587.
- MOFFAT S. D., HAMPSON E., 1996a. *Salivary testosterone levels in left- and right-handed adults.* *Neuropsychologia* 34, 225-233.
- MOFFAT S. D., HAMPSON E., 1996b. *A curvilinear relationship between testosterone and spatial cognition in humans: possible influence of hand preference.* *Psychoneuroendocrinology* 21, 323-337.
- MOFFAT S. D., HAMPSON E., 2000. *Salivary testosterone concentrations in left-handers: an association with cerebral language lateralization?* *Neuropsychologia* 14, 71-81.
- MONEY J., SCHWARTZ M., LEVIS V. G., 1984. *Adult erotosexual status and fetal hormonal masculinization and demasculinization: 46,XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46,XY androgen-insensitivity syndrome compared.* *Psychoneuroendocrinology* 9, 405-414.
- NAPPI R.E., SINFORIANI E., MAURI M., BONO G., POLATTI F., NAPPI G., 1999. *Memory functioning at menopause: impact of age in ovariectomized women.* *Gynecol. Obstet. Invest.* 47, 29-36.
- NASS R., BAKER S., 1991. *Androgen effects on cognition: congenital adrenal hyperplasia.* *Psychoneuroendocrinology* 16, 189-201.
- NEAVE N., MENAGED M., WEIGHTMAN D. R., 1999. *Sex differences in cognition: the role of testosterone and sexual orientation.* *Brain. Cogn.* 41, 245-262.
- O'CONNOR D. B., ARCHER J., HAIR W. M., WU F. C., 2001. *Activational effects of testosterone on cognitive function in men.* *Neuropsychologia* 39, 1385-1394.
- PHILLIPS S., SHERWIN B. B., 1992a. *Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women.* *Psychoneuroendocrinology* 17, 485-495.
- PHILLIPS S., SHERWIN B. B., 1992b. *Variations in memory function and sex steroid hormones across the menstrual cycle.* *Psychoneuroendocrinology* 17, 497-506.
- ROBINSON D., FRIEDMAN L., MARCUS R., TINKLENBERG J., YESAVAGE J., 1994. *Estrogen replacement therapy and memory in older women.* *J. Am. Geriatr. Soc.* 42, 919-922.
- ROSS J. L., ROELTGEN D., KUSHNER H., CUTLER G. B., 2000. *Use of estrogen in young girls with Turner syndrome: effects on memory.* *Neurology* 54, 164-170.
- SANDERS G., WENMOTH D., 1998. *Verbal and music dichotic listening tasks reveal variations in functional cerebral asymmetry across the menstrual cycle that are phase and task dependent.* *Neuropsychologia* 36, 869-874.
- SHAYWITZ S. E., SHAYWITZ B. A., PUGH K. R., FULBRIGHT R. K., SKUDLARSKI P., MENCL W. E., CONSTABLE R. T., NAFTOLIN F., PALTER S. F., MARCHIONE K. E., KATZ L., SHAKWEILER D. P., FLETCHER J. M., LACADIE C., KELTZ M., GORE J. C., 1999. *Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks.* *JAMA* 281, 1197-1202.
- SHERWIN B. B., 1988. *Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women.* *Psychoneuroendocrinology* 10, 325-335.
- SHERWIN B. B., 1994. *Estrogenic effects on memory in women.* *Ann. NY Acad. Sci.* 743, 213-231.
- SHERWIN B. B., 1998. *Estrogen and cognitive functioning in women.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 17-22.
- SHERWIN B. B., PHILLIPS S., 1990. *Estrogen and cognitive functioning in surgically menopausal women.* *Ann. NY Acad. Sci.* 592, 474-475.
- SIMONDS R. J., SCHEIBEL A. B., 1989. *The postnatal development of the motor speech area: A preliminary study.* *Brain. Lang.* 37, 42-58.
- SLABBEKOORN D., VAN GOOZEN S. H., MEGENS J., GOOREN L. J., COHEN-KETTENIS P. T., 1999. *Activating effects of cross-sex hormones on cognitive functioning: a study of short-term and long-term hormone effects in transsexuals.* *Psychoneuroendocrinology* 24, 423-447.
- TANG M.X., JACOBS D., STERN Y., MARDER K., SCHOFIELD P., GURLAND B., ANDREWS H., MAYEUX R., 1996. *Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease.* *Lancet* 348, 429-432.

- WARD I. L., 1992. *Sexual behavior: the products of perinatal hormonal and prepubertal social factors*. [W:] *Handbook of behavioral neurobiology*. GERALL A. A., MOLTZ H., WARD I. L. (red.). Plenum, New York, 11, 157-179.
- WARD I. L., STEHM K. E., 1991. *Prenatal stress feminizes juvenile play patterns in male rats*. *Physiol. Behav.* 50, 601-605.
- WICKELGREN I., 1997. *Estrogen stakes claim to cognition*. *Science* 276, 675-678.
- WICKHAM M., 1958. *The effects of the menstrual cycle on test performance*. *Brit. J. Psychol.* 49, 34-41.
- WISNIEWSKI A. B., NELSON R. J., 2000. *Seasonal variation in human functional cerebral lateralization and free testosterone concentrations*. *Brain. Cogn.* 43, 429-438.
- WOLF O. T., KUDIELKA B. M., HELLHAMMER D. H., TORBER S., MCEWEN B. S., KIRSCHBAUM C., 1999. *Two weeks of transdermal estradiol treatment in postmenopausal elderly women and its effect on memory and mood: verbal memory changes are associated with the treatment induced estradiol levels*. *Psychoneuroendocrinology* 24, 727-741.
- YAFFE K., SAWAYA G., LIEBERBURG I., GRADY D., 1998. *Estrogen therapy in postmenopausal women*. *JAMA* 279, 688-695.