

Review

DOI: 10.2478/10004-1254-60-2009-1911

## SPOLNI HORMONI I KOGNITIVNO FUNKCIONIRANJE ŽENA

Nataša ŠIMIĆ i Ljiljana GREGOV

*Odjel za psihologiju, Sveučilište u Zadru, Zadar, Hrvatska*

Primljeno u rujnu 2008.

Prihvaćeno u svibnju 2009.

U radu se raspravlja o organizirajućim i aktivirajućim učincima spolnih hormona te o njihovu utjecaju na kognitivno funkcioniranje. Dosadašnja su istraživanja pokazala spolne razlike u nekim specifičnim kognitivnim sposobnostima. Žene su u prosjeku bolje u verbalnoj fluentnosti, perceptivnoj brzini i točnosti, kao i finijoj motorici, dok su muškarci u prosjeku bolji u prostornim i matematičkim sposobnostima. Ove razlike u kognitivnom funkcioniranju dovode se u vezu s izlaganjem mozga fetusa različitim razinama spolnih hormona tijekom prenatalnog života. Studije na skupinama rođenim s genskim poremećajima, kao što su sindrom neosjetljivosti na androgene, kongenitalna adrenalna hiperplazija i Turnerov sindrom također upućuju na organizirajuće učinke spolnih hormona na kognitivno funkcioniranje.

Nadalje, dosadašnja istraživanja pokazuju da povišene razine ženskih spolnih hormona u kasnoj folikularnoj i/ili lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa potenciraju tipičan ženski kognitivni obrazac funkcioniranja, koji karakterizira veća učinkovitost u zadacima koje u prosjeku bolje rješavaju žene. Niske pak razine ovih hormona, koje karakteriziraju menstrualnu fazu ciklusa, potenciraju tipičan muški obrazac funkcioniranja, koji uključuje bolju učinkovitost u zadacima koje u prosjeku bolje rješavaju muškarci.

U radu se također raspravlja o metodološkim razlikama u dosadašnjim istraživanjima organizirajućih i aktivirajućih učinaka spolnih hormona na kognitivno funkcioniranje, kao i o smjernicama za buduća istraživanja.

**KLJUČNE RIJEČI:** *aktivirajući učinci, estrogen, menstrualni ciklus, organizirajući učinci, progesteron, spolne razlike, testosteron*

### SPOLNE RAZLIKE U KOGNITIVNOM FUNKCIONIRANJU

Iako dosadašnja istraživanja nisu pokazala spolne razlike u općoj inteligenciji, nađene su spolne razlike u nekim specifičnim kognitivnim sposobnostima. Tako su žene u prosjeku bolje u verbalnoj fluentnosti, perceptivnoj brzini i točnosti te u prepoznavanju lica (1). Kada je riječ o verbalnim sposobnostima, razlike nisu nađene u testovima rječnika, kao ni verbalnog rezoniranja (2). Iako žene u prosjeku postižu bolje rezultate u zadacima brzog povezivanja ili identifikacije određenih podražaja,

razlike između spolova su malene te iznose između 0,5 i 1 standardne devijacije (3). Za razliku od žena, muškarci su u prosjeku bolji u prostornim relacijama, u zadacima mentalne rotacije, gađanja i praćenja mete te u matematičkom rezoniranju (1). Najveće razlike postoje u prostornim sposobnostima, a javljaju se još prije puberteta. Veća učinkovitost muškaraca u usporedbi sa ženama u izvođenju trodimenzionalnih zadataka mentalne rotacije utvrđena je u studijama na pripadnicima različitih etničkih skupina 40 različitih zemalja. Njihova prednost u zadacima gađanja i praćenja mete objašnjava se točnijom koordinacijom prostornih ciljeva s pokretima ruku velike amplitude.

S druge strane, žene su u prosjeku bolje u zadacima koji zahtijevaju fine motoričke vještine, tj. pokrete ruku manjih amplituda (4).

Navedeni rezultati o postojanju spolnih razlika ne govore da su sve žene različite od svih muškaraca. Svakako treba kazati da se radi o kvantitativnim razlikama između prosječnih vrijednosti koje postižu pripadnici muškog i ženskog spola u različitim kognitivnim testovima ili zadacima. Prema nekim autorima u dosadašnjim je istraživanjima utvrđeno da su razlike u spolu povezane s razlikama u kognitivnim funkcijama koje iznose 0,5 do 1 standardne devijacije (3).

Navedene spolne razlike objašnjavale su se razlikama u životnom iskustvu i različitom socijalizacijom muške i ženske djece. Međutim, bolje dosjećanje prezentiranih riječi kod djevojčica nego kod dječaka prisutno je još prije puberteta. Trogodišnjaci i četverogodišnjaci u prosjeku su bolji u zadacima mentalne rotacije nego djevojčice iste dobi. Kod vrlo male djece uočene su i razlike u preferenciji za određene vrste igračaka. Neovisno o roditeljskim odgojnim stilovima, dječaci vrlo rano daju prednost vozilima i grubljoj igri s mnogo fizičkog kontakta, dok djevojčice biraju lutke i plišane igračke te pokazuju interes za mlađu djecu (2). Razlike u ponašanju muške i ženske mladunčadi uočene su i kod drugih sisavaca. Očito je da se spolne razlike javljaju vrlo rano u životu pojedinca, a uočeno je i da su kulturalno univerzalne. Teorija evolucije navedene spolne razlike u kognitivnom funkcioniranju objašnjava kao posljedicu različitih zahtjeva koje je pred naše pretke postavljala njihova okolina. Budući da su se muškarci dominantno bavili lovom, njihova bolja prostorna orijentacija, kao i sposobnost preciznog gađanja mogle su se razviti kao posljedica stotina tisuća godina lutanja u potrazi za lovinom. Žene su se dominantno bavile skupljanjem plodova, domaćinstvom i odgojem djece, a mehanizmima prirodne selekcije mogle su razviti specifične sposobnosti bolje perceptivne brzine i točnosti te fine motorike (5). Dakle, neuronski krugovi u našim mozgovima mogli bi biti rezultat prirodne selekcije nastale s ciljem rješavanja različitih zahtjeva s kojima su se naši preci različitog spola susretali.

Sedamdesetih godina prošlog stoljeća otkrivene su razlike između muškog i ženskog hipotalamusa štakora. Jezgra u medijskom preoptičkom području hipotalamusa, nazvana spolno dimorfna jezgra, kod mužjaka je nekoliko puta veća nego kod ženki (6). Nakon otkrića spolno dimorfne jezgre kod štakora nađene su spolne razlike u anatomiji hipotalamusa

i kod drugih vrsta. Kada je riječ o ljudskom mozgu, utvrđene su spolne razlike u dijelovima središnjega živčanog sustava koji reguliraju različite kognitivne procese, emocije i druge aspekte ponašanja. Spolno dimorfna jezgra veća je kod muškaraca nego kod žena (7). Utvrđene su razlike i u drugim područjima hipotalamusa. Tako su, na primjer, jezgre u suprahijazmatskom i prednjem hipotalamusu veće u muškaraca nego u žena. INAH-3 (intersticijska jezgra prednjeg hipotalamusa 3) oko dva i pol puta je veća u muškaraca nego u žena (6). Postmortem studije također su pokazale da muškarci imaju veći broj neurona u paraventricularnim jezgrama hipotalamusa nego žene (8). Spolne razlike u anatomiji mozga mijenjaju se u funkciji dobi. Kod ljudi razlike u anatomiji preoptičkog područja nisu vidljive kod djece mlađe od dvije godine (9). Nadalje, INAH-1 (intersticijska jezgra prednjeg hipotalamusa 1) postupno se povećava između četvrte godine i puberteta (10). Prenatalno i perinatalno povišenje razine testosterona kod muškaraca moglo bi programirati ovu jezgru da razvije spolni dimorfizam kasnije u životu (10).

Primjenom pozitronske emisijske tomografije (PET) otkrivene su razlike u mozgovnom funkcioniranju kod muškaraca i žena. Kod muškaraca postoji sklonost višoj bazalnoj metaboličkoj aktivnosti u nekoliko područja temporalnog režnja i limbičkog sustava, dok žene imaju višu bazalnu aktivnost u cingularnoj vijuzi (6). Studije funkcionalne magnetske rezonancije također su pokazale veću neuralnu aktivnost u prefrontalnim područjima korteksa (srednji i orbitofrontalni korteks) kod žena u usporedbi s muškarcima za vrijeme izvođenja verbalnih zadataka. Kod žena utvrđena je bilateralna aktivacija Brocina područja, dok je kod muškaraca postojala aktivnost samo u lijevoj hemisferi (11). Neke od spomenutih razlika u mozgovnom funkcioniranju mogle bi biti povezane sa spolnim razlikama u kognitivnim i/ili emocionalnim funkcijama.

Spolne razlike u kognitivnom funkcioniranju dovode se u vezu s izlaganjem mozga fetusa različitim razinama spolnih hormona tijekom prenatalnog života koji mijenjaju strukturu i/ili funkciju specifičnih područja mozga tijekom fetalnog života, vjerojatno razvojem određenih neuralnih putova i struktura, odnosno imaju organizirajuće učinke (3). Spoznaje proizšle iz istraživanja na životinjama, ali i proučavanja ljudi s različitim genskim i hormonskim anomalijama pokazuju da spolna diferencijacija mozga ovisi i o djelovanju spolnih hormona androgena (3, 6).

## ORGANIZIRAJUĆI UČINCI SPOLNIH HORMONA

Spolni hormoni su ključni, kako u razvoju i spolnoj diferencijaciji spolnih organa tako i u spolnoj diferencijaciji mozga. Sa stajališta kemijskog sastava spadaju u steroide te su slične građe kod muškaraca i žena. Androgeni, estrogeni i progesteron glavne su skupine spolnih hormona. Testosteron je najčešći androgen, dok je najčešći estrogen estradiol. Zastupljeni su u različitim omjerima kod muškaraca i žena. Činjenica da jajnici luče više estrogena i progesterona, dok testisi luče više androgena dovela je do uobičajenog nazivanja androgena muškim spolnim hormonima, a estrogena i progesterona ženskim spolnim hormonima. Kod oba spola kora nadbubrežnih žlijezda također luči male količine svih spolnih steroida koji se najviše luče iz gonada (6).

Spolni hormoni imaju u intrauterinoj fazi razvoja organizirajuće učinke, dok se njihovi aktivirajući učinci javljaju kasnije u životu. Šest tjedana nakon oplodnje svi fetusi, bez obzira na genetski spol, imaju isti par anatomskih struktura, tzv. prvobitne gonade. Svaka prvobitna gonada ima koru i srž, pri čemu se od kore može razviti jajnik, a od srži testis. Šest tjedana nakon oplodnje Y-kromosom kod muškaraca izaziva sintezu H-Y-antigena, a taj protein uzrokuje razvoj testisa iz srži prvobitne gonade. Ako H-Y-antigen nije prisutan, stanice kore prvobitnih gonada automatski se razvijaju u jajnike. U trećem mjesecu muškoga fetalnog razvoja testisi počinju lučiti testosteron, dok su jajnici u fetalnom periodu neaktivni. Razvoj spolnih organa određen je prisutnošću ili odsutnošću testosterona. Njegova prisutnost u kritičnom periodu intrauterinog razvoja rezultira razvojem muških genitalija, dok odsutnost rezultira razvojem ženskih genitalija (6). Dakle, dok su testisi koji luče testosteron nužni za razvoj muškog fetusa, jajnici i lučenje ženskih spolnih hormona nisu nužni za razvoj ženskog fetusa.

Spolna diferencijacija nije završena diferencijacijom spolnih organa. Spolni hormoni imaju važnu ulogu i u procesu spolne diferencijacije mozga. Prisutnost testosterona u prenatalnom razdoblju nužna je za maskulinizaciju mozga. Kod muških fetusa testosteron ulazi u moždane stanice i procesom aromatizacije pretvara se u estradiol koji ima maskulinizirajući utjecaj vežući se za receptore u različitim dijelovima središnjega živčanog sustava i mijenjajući njihovu neuralnu funkciju. Dakle, testosteron ne izaziva izravnu maskulinizaciju mozga, već se mozak maskulinizira pod utjecajem estradiola nastalog

aromatizacijom od perinatalnog testosterona (7). Utvrđeno je da su pri rođenju spolno dimorfne jezgre mužjaka i ženki štakora jednake veličine. Za razliku od spolno dimorfnih jezgara ženke, u prvih nekoliko dana nakon rođenja muške jezgre rastu vrlo brzo, a njihov je rast pod utjecajem estradiola, nastalog aromatizacijom iz testosterona. Ljudski ženski fetusi zaštićeni su od maskulinizirajućih učinaka majčina estrogena barijerom placentе. Kod štakora, pak, alfa-fetoprotein u krvi inaktivira estradiol u krvotoku vežući se za njega te estradiol ne može izazvati maskulinizirajuće učinke. Za razliku od estrogena, testosteron nema mogućnost vezanja za alfa-fetoprotein, tako da se može nesmetano proširiti iz testisa u mozak, gdje ulazi u moždane stanice i procesom aromatizacije pretvara se u estradiol koji maskulinizira mozak (6).

Spoznaje o spolnoj diferencijaciji mozga dolaze uglavnom iz istraživanja na štakorima, koji se rađaju 22 dana nakon začeća. Pogodan su model za ovakva istraživanja jer se nakon njihova rođenja završava razdoblje u kojem spolni hormoni utječu na razvoj spolnih organa, dok razdoblje njihova utjecaja na razvoj mozga tek počinje (6). Prema tome, na njima se mogu proučavati učinci spolnih hormona na razvoj mozga, a da pri tome ne treba voditi računa o njihovim učincima na spolni razvoj.

Istraživanja organizirajućih učinaka spolnih hormona na ljudima provođena su na skupinama rođenim s genskim poremećajima, kao što su sindrom neosjetljivosti na androgene, adrenogenitalni sindrom, Turnerov sindrom i sl.

Osobe sa sindromom neosjetljivosti na androgene imaju muški kariotip 46XY, dakle genetski su muškarci, kod kojih Y-kromosom izaziva mušku spolnu diferencijaciju, koja uključuje razvoj testisa koji proizvode androgene. Budući da kod ovog poremećaja nedostaju funkcionalni receptori za androgene, tkiva ne reagiraju na njih, pa se vanjske genitalije razvijaju u tipične ženske i prisutne su još neke ženske fenotipske manifestacije (7). Da androgeni hormoni mogu utjecati na prostorne sposobnosti, pokazuju neka istraživanja na ovoj skupini ispitanika (12). Usporedba žena sa sindromom neosjetljivosti na androgene i njihovih sestara bez poremećaja pokazuje da oboljele postižu značajno slabije rezultate u zadacima prostornog tipa, dok između ovih skupina nisu nađene razlike u općoj inteligenciji i verbalnim sposobnostima (12).

Istraživanja kognitivnog funkcioniranja na ispitanicima s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom (KAH) ili adrenogenitalnim sindromom također pružaju uvid u organizirajuće učinke

spolnih hormona. Uzrok ovoga genskog autosomno recesivnog poremećaja kongenitalna je adrenalna hiperplazija, tj. djelomičan ili potpun nedostatak jednog od pet različitih enzima nužnih u lancu sinteze kortizola. Nedovoljna sinteza kortizola i hipersekrecija adrenokortikalnog hormona hipofize dovodi do hiperplazije kore nadbubrežnih žlijezda i povećane produkcije androgena. Klinički znakovi prevelike sekrecije adrenalnih androgena prisutni su u anatomskim karakteristikama spolnih organa već pri rođenju ženske djece. Neka istraživanja pokazuju da su ženska djeca rođena s ovim poremećajem agresivnija te da pokazuju manje zanimanje za roditeljstvo, kao i manju empatičnost u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom. Istraživanja njihova kognitivnog funkcioniranja upućuju na prisutnost muškoga kognitivnog profila, tj. u prosjeku pokazuju bolje snalaženje u prostoru te veću učinkovitost u zadacima gađanja mete od kontrolne skupine (7). Dobiveni rezultati također upućuju na njihov lošiji učinak u verbalnim zadacima, koje prema rezultatima nekih istraživanja u prosjeku žene rješavaju bolje od muškaraca (3). Navedeni rezultati objašnjavaju se prenatalnim izlaganjem njihova mozga većim količinama androgenih hormona, koje maskuliniziraju mozak, rezultirajući tipično muškim kognitivnim profilom, koji karakterizira veća učinkovitost u zadacima prostornog tipa i gađanja mete. Osim ranijeg početka puberteta utjecaj ovog poremećaja na mušku djecu je zanemariv. Tako se oboljeli i njihova braća nisu razlikovali u dječjim igrama tijekom djetinjstva, aktivnostima u adolescenciji, agresiji, zanimanju za roditeljstvo, kao ni u seksualnoj orijentaciji. Kada je riječ o kognitivnim funkcijama, utvrđeno je da oboljeli imaju u prosjeku nižu sposobnost snalaženja u prostoru, dok su razlozi navedenogajoš uvijek nejasni (7). Metaanaliza ukupno osam studija, kojima je obuhvaćeno 128 žena s KAH-om i 108 ispitanica kontrolne skupine pokazala je da žene s KAH-om, u prosjeku, bolje izvode zadatke prostornog tipa u usporedbi s kontrolnom skupinom. U četiri studije uspoređen je učinak kod 61 muškarca s KAH-om, dok su 64 ispitanika činila kontrolnu skupinu. Dobiveni rezultati pokazali su pogoršan učinak na testovima prostornog tipa kod muškaraca s KAH-om. Standardizirane prosječne razlike između oboljelih i kontrolne skupine iznosile su 0,47 za žene i -0,60 za muškarce (13).

Iako navedena istraživanja pokazuju da povišene razine androgenih hormona tijekom prenatalnog perioda dovode do razvoja boljih prostornih

sposobnosti, žene s KAH-om, iz nekoliko razloga, nisu potpuno adekvatan uzorak za proučavanje utjecaja prenatalnih spolnih hormona na kognitivne procese i ponašanje općenito. Budući da su njihove genitalije maskulinizirane, moguć je utjecaj drugačijih odgojnih stilova njihovih roditelja. Nadalje, njihovo bolje snalaženje u prostoru moglo bi biti posljedica povišene razine androgena tijekom postnatalnog perioda, a ne samo prenatalnoga. Pored navedenoga, kod ove skupine ispitanica prisutne su i druge abnormalnosti, koje bi mogle biti uzrokom promjena na kognitivnom planu (povećana produkcija 17-hidroksi-progesterona, smanjena produkcija kortikosteroida). Dobiveni rezultati ne mogu se potpuno generalizirati na zdravu populaciju, budući da je kod ove skupine razina androgena znatno viša nego kod bilo koje žene koja nema ovaj poremećaj.

Kognitivno funkcioniranje ispitivano je i na djevojkama s Turnerovim sindromom. Njihov je kariotip tipa 45,X0, tj. nedostaje jedan X-kromosom, a posljedice navedenoga su nerazvijeni jajnici (14). Po vanjskom izgledu radi se o ženama, koje spolnu zrelost mogu postići jedino uzimanjem hormonalne nadomjesne terapije. Kada je riječ o kognitivnom funkcioniranju, njihov fenotip karakteriziraju smanjene prostorne sposobnosti (14, 15), normalne verbalne sposobnosti, kao i slabije neverbalno pamćenje. Usporedba verbalnog i neverbalnog pamćenja kod djevojčica s tim sindromom tretiranih estrogenima, dobi od 7 do 9 godina, i skupine tretirane placebom pokazala je značajno bolje neposredno i odgođeno dosjećanje kod skupine tretirane estrogenima u dvogodišnjem periodu (15).

Da niska razina testosterona može uzrokovati smanjenje prostornih sposobnosti, pokazala su i istraživanja na muškarcima s hipogonadotropnim hipogonadizmom, koji imaju normalan kariotip, ali nisku razinu testosterona. Ispitivanjem njihova kognitivnog funkcioniranja nađeno je da im je učinak u zadacima prostornog tipa statistički značajno lošiji od učinka kontrolne skupine. Istraživanja na ovoj skupini omogućavaju spoznaje i o kritičnim razdobljima djelovanja androgena na razvoj kognitivnih funkcija. Prenatalna razina steroida kod tih dječaka nije znatno niža od uobičajene, tj. razina androgena kod ove skupine pada ispod prosječne tek nakon rođenja (16). Dakle, i u postnatalnom razdoblju moglo bi postojati kritično razdoblje u kojem spolni hormoni utječu na organizaciju mozga te na razvoj kognitivnih funkcija. Poznato je da se razvoj ljudskog mozga nastavlja i u periodu puberteta (7), koji je razdoblje intenzivne



spolne diferencijacije, međutim još se ne zna da li spolni hormoni u ovom periodu mogu mijenjati organizaciju ljudskog mozga.

Iako istraživanja na skupinama s različitim genskim poremećajima pokazuju da spolni hormoni utječu na kognitivne procese, treba reći da su provedena istraživanja metodološki neujednačena. Jedan od problema u ovakvim istraživanjima jest nemogućnost nalaženja reprezentativnog i dovoljno velikog uzorka ispitanika, kao i odgovarajuće skupine za usporedbu. Budući da se radi o skupinama kod kojih su, pored hormonalnih, prisutne i druge abnormalnosti, dobiveni rezultati ne mogu se potpuno generalizirati na zdravu populaciju.

### AKTIVIRAJUĆI UČINCI SPOLNIH HORMONA KOD ŽENA

Kod oba spola razina spolnih hormona je niska u djetinjstvu, dok se u pubertetu počinju javljati njihovi aktivirajući učinci. Djelovanjem na određene neuralne strukture i sustave spolni hormoni aktiviraju one načine funkcioniranja koji su organizirani još u prenatalnom periodu.

Kada je riječ o učincima spolnih hormona na kognitivno funkcioniranje žena, dosadašnja su ispitivanja uključivala ispitivanja učinaka fluktuacija u razinama estrogena i progesterona tijekom menstrualnog ciklusa na različite kognitivne sposobnosti. Razine spolnih hormona su mjerene u različitim fazama menstrualnog ciklusa ili je, pak, razina hormona određivana neizravno preko rednog broja dana u menstrualnom ciklusu. Najčešće je uspoređivan učinak u dvije faze menstrualnog ciklusa, od kojih je jedna menstrualna faza kada su razine estrogena i progesterona u organizmu niske. Drugo pak mjerenje provođeno je u kasnoj folikularnoj fazi (preovulacijska faza), koju karakteriziraju visoke razine estrogena, ili pak u lutealnoj fazi, kada su razine i estrogena i progesterona u organizmu visoke. U srednjoj lutealnoj fazi, koja obuhvaća 22. dan menstrualnog ciklusa, računajući od prvog dana menstrualnog krvarenja, razine obaju spolnih hormona dosežu najviše vrijednosti (17). Neki istraživači daju prednost mjerenju u kasnoj folikularnoj fazi, kada se učinak sa sigurnošću može pripisati visokim razinama estrogena. Prednost pak lutealne faze, u kojoj su razine obaju spolnih hormona visoke, jest duže trajanje (18) te stabilnost njezina trajanja (19). Kao što je već ranije rečeno, neka dosadašnja ispitivanja pokazuju da žene

u prosjeku postižu bolje rezultate u zadacima verbalne fluentnosti, finih motoričkih vještina te perceptivne brzine i pamćenja lokacije objekata (1, 3, 4). Dosadašnja ispitivanja aktivirajućih učinaka spolnih hormona pokazala su pozitivan učinak ženskih spolnih hormona u onim fazama menstrualnog ciklusa kad su ti hormoni povišeni na učinak u zadacima u kojima žene u prosjeku postižu bolji učinak od muškaraca (17, 20). U verbalnim zadacima te onima koji zahtijevaju fine motoričke vještine najveća prosječna učinkovitost nađena je u fazama ciklusa koje karakterizira visoka razina estrogena (kasna folikularna faza), kao i visoka razina obaju spolnih hormona (srednja lutealna faza) (20). Jedan od problema prilikom usporedbe rezultata različitih istraživanja jesu mjerenja u različitim fazama ili danima menstrualnog ciklusa. Tako, na primjer, usporedba učinkovitosti u zadatku verbalne fluentnosti tijekom prvog, sedmog, 14. i 21. dana ciklusa na uzorku od samo osam zdravih ispitanica pokazuje najveću učinkovitost 14. i 21. dan, kada su i razine spolnih hormona povišene (21). Iako provedeno istraživanje nije uključivalo određivanje hormonalnog statusa, autori su, na osnovi mjerenja bazalne tjelesne temperature, u uzorak odabrali ispitanice s ovulatornim ciklusima, a dobiveni rezultati u skladu su s rezultatima ranijih istraživanja (20).

U dosadašnjim istraživanjima korišteni su i perceptivni zadaci, kao i zadaci motorne koordinacije, koje u prosjeku žene rješavaju bolje od muškaraca. Dobiveni rezultati pokazali su poboljšan učinak u srednjoj lutealnoj fazi, kad su razine estrogena i progesterona visoke, u usporedbi s menstrualnom fazom, kad su razine ovih hormona niske (17). Slični su rezultati dobiveni i u ispitivanju u kojem je korišten O'Connorov deksterimetar za ispitivanje spretnosti prstiju. Dobiveni rezultati također upućuju na veći učinak u preovulacijskoj fazi u usporedbi s menstrualnom fazom (22). Usporedbom učinka u zadacima vremena jednostavne i izborne reakcije na svjetlosne podražaje u pet različitih faza menstrualnog ciklusa također je uočen pogoršan učinak u fazama kad su razine spolnih hormona niske (predmenstrualna i menstrualna faza) te najveća učinkovitost oko vremena ovulacije, kad je razina estrogena povišena (23). Utvrđeno je i da razine estradiola u krvi nisu bile značajno povezane s ukupnim vremenom reakcije, koje se sastoji od vremena odluke i vremena pokreta. Ni razine testosterona nisu determinirale učinak u toj vrsti zadataka. Međutim, utvrđeno je da su više razine estradiola bile povezane s kraćim vremenom pokreta pri izvođenju ovoga psihomotornog zadatka (24).

Rezultati ove studije su protumačeni tako da estradiol povećava lučenje dopamina u bazalnim ganglijima te poboljšava senzomotoričke funkcije. Usporedbom učinka u zadacima fragmentiranih objekata, koji su korišteni kao test implicitnog pamćenja, nisu nađene razlike u učinku između menstrualne i srednje lutealne faze (25). Međutim, u zadacima perceptivne brzine ispitanice postižu bolje rezultate u preovulacijskoj i lutealnoj nego u menstrualnoj fazi ciklusa (22, 26). Ovakve vrste zadataka zahtijevaju analitičku obradu informacija, što je dominantno funkcija lijeve moždane hemisfere (6), pa dobiveni rezultati u ovim studijama upućuju na zaključke o facilitirajućim učincima estrogena na one funkcije koje kontroliraju centri u lijevoj mozgovnoj hemisferi. Prema postavkama motoričke teorije, lijeva mozgovna hemisfera je specijalizirana za kontrolu fine motorike (6), a dobiveni rezultati prethodno opisanih studija također upućuju na poboljšane fine motoričke vještine u fazama povišenih razina estrogena (17, 20, 22). Veća uspješnost u zadacima verbalnog tipa u fazama visokih razina spolnih hormona (20, 21, 27) također je u skladu s hipotezom o facilitirajućim učincima estrogena na funkcije lijeve hemisfere. Naime, poznato je da su jezične funkcije najviše lateralizirane (dominantna lijeva hemisfera), a prema motoričkoj teoriji, govor je također jedan od aspekata fine motorike, koji kontrolira lijeva hemisfera (6). Rezultati još nekih istraživanja (28) također upućuju na pozitivan utjecaj visokih razina estrogena na one funkcije koje kontroliraju centri lateralizirani u lijevoj hemisferi. Sklonost žena da se okreću u desnu stranu smanjena je u menstrualnoj fazi, kada su razine estrogena najniže. Ovaj nalaz neizravno pokazuje da estrogeni facilitiraju djelovanje lijeve hemisfere, budući da je u njihovoj odsutnosti manje izražena njezina dominantnost. U ispitivanju u kojem je korišten test dihotičkog slušanja ispitanice su točno reproducirale veći broj riječi prezentiranih u desno uho u preovulacijskoj fazi nego u menstrualnoj fazi (29). U menstrualnoj pak fazi veći je broj uspješno reproduciranih riječi prezentiranih u lijevo uho. Ovaj nalaz mogao bi također upućivati na facilitirajuće djelovanje povišenih razina estrogena na funkcioniranje lijeve, ali i inhibirajuće na funkcioniranje desne hemisfere. Međutim, nedostaju studije koje bi dale uvid u mehanizme djelovanja estrogena na funkcije lijeve i desne hemisfere. Neki autori navode mogućnost da su lijeva i desna hemisfera različito osjetljive na steroidne hormone (30), dok drugi, polazeći od studija na životinjama, govore o mogućoj različitoj distribuciji receptora za

spolne hormone u lijevoj i desnoj hemisferi ljudskog mozga (11).

Neki autori (31) također ističu da su lateralizirane funkcije, kao što su jezik (dominantna lijeva hemisfera), spacijalna kognicija i prepoznavanje lica (dominantna desna hemisfera) više lateralizirane u fazama niskih razina spolnih hormona (menstrualna faza) nego u fazama visokih razina (srednja lutealna faza). Iako mehanizmi ovih učinaka još nisu jasni, rezultati novijih istraživanja upućuju i na važnost progesterona. Naime, visoke razine ovog hormona tijekom lutealne faze povezane su sa smanjenim učincima cerebralne lateralizacije (31, 32). Dobivene rezultate autori su objasnili tako što progesteron smanjuje kortiko-kortikalnu transmisiju izazivajući supresiju ekscitacijskog odgovora glutamata i povećavajući inhibicijske učinke GABA (gama-aminomaslačna kiselina) neurotransmitera. Moguće je da taj hormon, kao i interakcijski učinci obaju spolnih hormona utječu na smanjenje cerebralne lateralizacije u lutealnoj fazi ciklusa. U jednom novijem istraživanju funkcionalne aktivnosti mozga korišten je verbalni zadatak koji povećava aktivnost lijeve hemisfere. Od ispitanica se tražilo da izgovore što više sinonima zadanoj riječi. U ispitanica koje su bile u srednjoj lutealnoj fazi ciklusa utvrđene su značajne korelacije između lijeve prefrontalne aktivnosti i razine estradiola ( $r=0,6$ ;  $p=0,039$ ) (33). Nasuprot ovomu, nisu nađene značajne korelacije između lijeve prefrontalne aktivacije i razine estradiola kod ispitanica koje su bile u ranoj folikularnoj fazi. Budući da se radi o korelacijskoj studiji, na osnovi dobivenih rezultata ne mogu se donositi zaključci o uzročno-posljedičnim odnosima. Nadalje, istraživanje je provedeno na manjem uzroku ispitanica (po 12 ispitanica u svakoj fazi ciklusa), dok su korišteni stroži kriteriji kod njihova odabira. Žene u ranoj folikularnoj fazi imale su razine estradiola u krvi više od  $70 \text{ pg mL}^{-1}$  i progesterona  $1 \text{ ng mL}^{-1}$ , dok su one u srednjoj lutealnoj fazi imale razine estrogena više od  $66 \text{ pg mL}^{-1}$  i progesterona više od  $4 \text{ ng mL}^{-1}$  (33).

Polazeći od pretpostavki o organizirajućim i aktivirajućim učincima spolnih hormona, valja očekivati smanjenu učinkovitost u fazama povišenih razina jednog ili obaju spolnih hormona (folikularna i lutealna faza) u zadacima koje u prosjeku muškarci rješavaju bolje od žena. U fazi pak niskih razina ženskih spolnih hormona (menstrualna faza) može se očekivati suprotan obrazac promjena, tj. povećana učinkovitost. Međutim, dosadašnja ispitivanja, u kojima su praćene promjene učinka u zadacima

mentalne rotacije u različitim fazama menstrualnog ciklusa, nisu dala sasvim konzistentne rezultate. Neka istraživanja izvještavaju o poboljšanom učinku žena u menstrualnoj fazi, kada su koncentracije spolnih hormona niske, u usporedbi sa srednjom lutealnom fazom (18, 34). U još nekim istraživanjima uočen je smanjen učinak u lutealnoj fazi, u usporedbi s folikularnom fazom (20). Koristeći se testom shvaćanja prostornih odnosa, koji također uključuje predočavanje predmeta u trodimenzionalnom prostoru, neki autori nisu našli razlike u postignutom učinku, uspoređujući preovulacijsku i menstrualnu fazu (22). Dobiveni rezultati tumačeni su neprimjereno laganim testom za uzorak studentica koje su sudjelovale u ovom istraživanju te nedovoljnom ekološkom valjanošću korištenog testa. Kada je riječ o ovoj vrsti zadataka, moguće je da se ispitanice koriste i različitim strategijama pri njihovu rješavanju. Za razliku od zadataka dvodimenzionalnog tipa, zadatke trodimenzionalnog tipa karakterizira veća ekološka valjanost (18) te bi stoga u istraživanjima učinaka faza menstrualnog ciklusa svakako trebalo dati prednost ovoj vrsti zadataka mentalne rotacije.

Teorija plodnosti i roditeljske skrbi Sherryja i Hampsonove (5) pretpostavlja najnižu sposobnost obrađivanja prostornih informacija kod žena kada su koncentracije spolnih hormona u organizmu najviše. Takav hormonalni mikrookoliš postoji u organizmu za vrijeme plodnih dana, u lutealnoj fazi, kao i za vrijeme trudnoće. Prema autorima ove teorije, smanjenje sposobnosti prostorne orijentacije za vrijeme plodnih dana ima funkciju očuvanja uvjeta u organizmu potrebnih za normalan rad reproduktivnog sustava. Naime, za očuvanje plodnosti ili trudnoće potrebne su veće količine masnog tkiva koje osiguravaju održavanje menstrualnog ciklusa i/ili dovoljno energije za proces laktacije. U takvim uvjetima energija uložena u veće fizičke aktivnosti, kao i povećan rizik od mogućih predatora kojima su izložene ženke izvan svojih skrovišta, prevelik su ulog s malom potencijalnom dobiti za organizam, pa stoga takvo ponašanje i nije evolucijski adaptivno (5). Dakle, s ciljem zaštite reproduktivnih funkcija ženskog organizma povišene razine spolnih hormona mogle bi inhibirati sposobnosti obrađivanja prostornih informacija.

U većini ispitivanja aktivirajućih učinaka na kognitivno funkcioniranje žena o čijim se rezultatima raspravljalo sudjelovale su zdrave ispitanice, dobi od 19 do 39 godina, s pravilnim menstrualnim ciklusima, koje u posljednjih šest mjeseci nisu rabile

oralnu kontracepciju (17, 18, 21, 22, 25). Promjene u kognitivnim obrascima tijekom menstrualnog ciklusa mogle bi se pripisati i promjenama u različitim emocionalnim stanjima. Većina provedenih ispitivanja uključivala je primjenu različitih skala ili upitnika raspoloženja i/ili samo depresivnosti, dok dobiveni rezultati nisu pokazali značajne promjene tijekom različitih faza menstrualnog ciklusa (18, 20, 25, 31, 32). Međutim, neka od citiranih istraživanja nisu uključivala ispitivanja učinaka faza menstrualnog ciklusa na emocionalna stanja ispitanica (17, 21, 22).

U ovakvim ispitivanjima jedno od ključnih pitanja jest kojem se spolnom hormonu mogu pripisati opaženi učinci na kognitivnom planu. Kada je riječ o ženskim spolnim hormonima, čini se da je estrogen, prije nego progesteron, odgovoran za opažene učinke na kognitivnom planu, tj. na veći učinak u tipičnim ženskim zadacima, a manji u muškim zadacima. U prilog navedenom govore rezultati korelacijskih studija, koje pokazuju značajne i pozitivne korelacije između razina estrogena i učinka u verbalnim zadacima (20, 24). Kada je riječ o zadacima koje u prosjeku bolje rješavaju muškarci, uspješnost u ovakvim vrstama zadataka je determinirana razinama estrogena, ali i androgenih hormona. Tako su nađene pozitivne korelacije između razina testosterona i učinka u zadacima mentalne rotacije (34), ali i negativne korelacije između razina estrogena i učinka u tom tipu zadataka (20).

Da estrogen može poboljšati kognitivno funkcioniranje, pokazala su i istraživanja, koja upućuju na poboljšano eksplicitno verbalno pamćenje kod korisnica estrogenske nadomjesne terapije, u odnosu na odgovarajuću skupinu žena u menopauzi (35). Iako ovi nalazi upućuju na zaštitnu ulogu estrogena u očuvanju razine kognitivnog funkcioniranja, korisnice estrogenske terapije često su većeg stupnja obrazovanja te se više brinu o zdravlju, što također može objasniti njihovo bolje kognitivno funkcioniranje. Prema hipotezi o kritičnom periodu, zaštitni učinci estrogena na kogniciju mogu se očekivati u slučaju uzimanja estrogenske terapije u vrijeme menopauze. Međutim, kada je riječ o kognitivnom funkcioniranju, njegovi zaštitni učinci nisu bili dokazani u slučajevima kada se estrogenska terapija počela provoditi u razdoblju postmenopauze (36). Da androgeni hormoni mogu promijeniti kognitivne obrasce funkcioniranja, pokazala su i istraživanja na transseksualcima. Kod žena koje su operacijom promijenile spol učinak u zadacima verbalne fluentnosti je opao, dok se u

zadacima prostornog tipa povećao nakon tromjesečne terapije androgenima (37). Rezultati jedne novije studije također su pokazali da je četveromjesečni tretman androgenima u šest žena koje su bile podvrgnute operaciji promjene spolnog identiteta, izazvao povećanje ukupnog volumena mozga, kao i povećanje volumena hipotalamusa. Kod osam muškaraca koji su operacijom promijenili spol nađen je drugačiji obrazac promjena. Tretman estrogenima, u dozama koje su bile 2 do 3 puta više od standardnih koje se rabe u hormonalnoj nadomjesnoj terapiji, izazvao je smanjenje volumena mozga. Radi se o metodološki korektnom ispitivanju, čiji rezultati nisu pokazali razlike u volumenu mozga između transeksualaca i kontrolne skupine prije tretmana. Međutim, nedostatak je ovog istraživanja da je provedeno na malom broju ispitanika (38).

#### UČINCI SPOLNIH HORMONA NA NEURALNU AKTIVNOST

Poznato je da hormoni dospijevaju u sva područja mozga, a dio hormona prolazi krvno-moždanu barijeru te djeluju na neurone koji posjeduju receptore za te hormone. Neuroni limbičkog sustava, osobito amigdaloide jezgre, imaju brojne receptore za testosteron i estrogen (39). Poznato je da limbičke strukture reguliraju ponašanja važna za opstanak, reakcije bijeg-borba te seksualno ponašanje, doživljavanje i izražavanje emocija, kao i pamćenje i učenje (6). U različitim dijelovima središnjega živčanog sustava (hipotalamus, područja neokorteksa, srednji mozak, moždano deblo) utvrđene su dvije vrste receptora za vezanje estrogena (3). U amigdaloide jezgrama prevladava alfa-tip receptora, dok je u području hipokampalne vijuge dominantan beta-tip receptora (40).

U studijama na životinjama također je utvrđen pozitivan utjecaj estrogena na povećanje gustoće dendrita piramidalnih neurona u CA1-polju hipokampusa, i to 24 do 72 sata nakon njegove primjene (3). Hipokampus ima ključnu ulogu u konsolidaciji eksplicitnog pamćenja, tj. pamćenju kada i gdje smo usvojili neku informaciju, pamćenju značenja riječi, pojmova i gramatičkih pravila. Dosadašnja istraživanja su pokazala da njegove ozljede rezultiraju izraženim poremećajima pamćenja. Istraživanja provedena primjenom pozitronske emisijske tomografije na zdravim ispitanicima također su pokazala da tijekom rješavanja zadataka

koji su uključivali dopunjavanje ostatka riječi ako su napisana prva tri slova te prisjećanje riječi s pročitano popisa kada su pokazana prva tri slova te riječi, dolazi do najvećeg porasta metabolizma (aktivacije) upravo u područjima hipokampusa (39). Pored utjecaja na hipokampalne neurone, estrogen povećava sintezu acetilkolina u bazalnom prednjem mozgu i kolinergičnim neuronima koji se projiciraju u korteks i hipokampus (3), što također može objasniti njegove pozitivne učinke na kognitivne procese. Poznato je također da kod Alzheimerove bolesti odumiru neuroni koji oslobađaju acetilkolin (6). Estrogeni su i antioksidansi, koji štite neurone od B-amiloida, abnormalnih proteina, koji se akumuliraju kod Alzheimerove demencije, uzrokujući neuralnu degeneraciju (41). Neki autori govore i o utjecaju ovog hormona na radno pamćenje, poboljšanje kratkoročnog pamćenja, koje je važna komponenta radnog pamćenja. Pored kolinergičnog sustava, estrogeni utječu i na druge neurotransmitterske sustave u središnjem živčanom sustavu. Posebno se ističu njegovi učinci na dopaminergični i serotoninergični sustav (3). Pozitivni učinci estrogena na senzomotoričke sposobnosti pripisuju se njegovoj interakciji s dopaminergičnim neurotransmitterskim sustavom. Naime, dopamin je jedan od glavnih neurotransmitera ekstrapiramidnoga motoričkog sustava, koji je važan u regulaciji pokreta. Kao neuromodulatori dopamina, estrogeni mijenjaju mehanizme unosa dopamina, povećavajući gustoću dopaminskih autoreceptora u neuronima strijatuma. U istraživanjima na štakorima utvrđeno je da ovaj hormon povećava lučenje dopamina iz neurona supstancije nigre i strijatuma (24). Ekscitacijski učinci estradiola objašnjavaju se njegovim utjecajem na glutamat (42), ekscitacijski neurotransmiter, koji izlučuju neuroni kore velikog mozga.

Estrogen je i agonist serotonina. Njegovi pozitivni učinci na raspoloženja objašnjavaju se upravo djelovanjem na serotoninergični sustav (43). Brojni su načini kojima ovaj hormon utječe na lučenje serotonina. On pospješuje razgradnju monoaminoksidaze, enzima koji katabolizira serotonin (3). Također povećava broj serotoninergičnih receptora, kao i transport i ponovni unos serotonina u sinapsu (43). Konačan rezultat navedenih mehanizama djelovanja estrogena je povećana raspoloživost serotonina u sinapsi te poboljšanje raspoloženja, tj. prisutnost pozitivnih raspoloženja te odsutnost depresije i anksioznosti.

Za razliku od estrogena, u literaturi je manje podataka o učincima progesterona na neuralne procese. Eksperimenti na životinjama su pokazali



da metaboliti progesterona povećavaju aktivnost GABINIH neurotransmitera izazivajući učinke nalik benzodiazepinu (tzv. antianksiozni učinci) (42, 44). GABA je inhibicijski neurotransmiter, koji izlučuju neuroni leđne moždine, malog mozga i bazalnih ganglija (45). Benzodiazepini su pak agonisti na GABINIM sinapsama (6). Neki autori također izvještavaju o niskim razinama GABINIH neurotransmitera u okcipitalnom korteksu u folikularnoj fazi te povišenim razinama u lutealnoj fazi (46).

Djelujući na različite neurotransmitterske sustave, spolni hormoni mijenjaju ukupnu razinu aktivacije organizma. Istraživanje u kojem su korišteni upitnici ili skale za procjenu aktivacijske razine organizma upućuje na sniženu razinu aktivacije organizma u predmenstrualnoj i menstrualnoj fazi, kada su i snižene razine spolnih hormona te povišenje razine aktivacije u preostalom dijelu ciklusa, kada su razine jednog ili obaju spolnih hormona povišene (47). Istraživanja koja su uključivala određivanje aktivacijske razine organizma u predmenstrualnoj i kasnoj folikularnoj fazi pokazala su da je u predmenstrualnoj fazi aktivacija autonomnoga živčanog sustava bila na znatno višoj razini, dok je aktivacija središnjega živčanog sustava bila viša u kasnoj folikularnoj fazi (48). Na osnovi navedenoga čini se da su faze ciklusa u kojima su povišene razine spolnih hormona periodi optimalne aktivacije, te se, prema teoriji aktivacije može očekivati i veća učinkovitost. Međutim, razine drugih hormona (prolaktin, folikulstimulirajući hormon, hormon luteinizacije) mijenjaju se tijekom menstrualnog ciklusa, dok nisu sasvim jasni njihovi učinci na aktivacijsku razinu organizma. Nisu jasni ni interakcijski učinci različitih hormona čija razina fluktuirala tijekom menstrualnog ciklusa.

## ZAKLJUČAK

U ovom radu raspravlja se o rezultatima istraživanja aktivirajućih učinaka spolnih hormona na kognitivno funkcioniranje žena. Ta su se istraživanja koristila paradigmom koja je uključivala ispitivanje kognitivnog funkcioniranja u različitim fazama menstrualnog ciklusa, koje karakterizira povišena ili snižena razina spolnih hormona. Dobiveni rezultati pokazali su da povišene razine ženskih spolnih hormona u kasnoj folikularnoj i/lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa potenciraju tipičan ženski kognitivni profil, pod kojim razumijeva veća uspješnost u zadacima koje u prosjeku bolje rješavaju žene (zadaci verbalne

fluentnosti, perceptivne brzine te motorne koordinacije i spretnosti). Niske pak razine estrogena i progesterona u menstrualnoj fazi ciklusa potencirale su tipičan muški kognitivni profil, koji uključuje veću uspješnost u različitim zadacima prostornih odnosa, koje u prosjeku bolje rješavaju muškarci.

Promjene u kogniciji tijekom različitih faza menstrualnog ciklusa mogle bi biti posljedica aktiviranja prenatalno ustrojenih spolno specifičnih neuronskih struktura. Međutim, različiti metodološki pristupi ograničavaju zaključke koji se mogu donijeti na osnovi iznesenih rezultata dosadašnjih istraživanja. Ispitivanja u različitim fazama menstrualnog ciklusa te njihovo različito definiranje, kao i nekorištenje pouzdanijih kriterija za identifikaciju ovulacije, mogli bi biti razlozi neujednačenih rezultata dosadašnjih istraživanja. Iako kod redovitih menstrualnih ciklusa postoje pravilnosti u fluktuacijama spolnih hormona, istraživanja ove vrste svakako bi trebala uključivati mjerenja njihove razine u krvi ili slini. Nadalje, u ispitivanjima kognitivnih funkcija prednost treba dati zadacima osjetljivim na spolne razlike. Kada je riječ o zadacima prostornog tipa, u budućim istraživanjima potrebno je koristiti zadatke veće ekološke valjanosti. Nadalje, trebalo bi provjeriti hipoteze o facilitirajućim učincima estrogena na funkcioniranje lijeve mozgovne hemisfere i inhibirajućim učincima na funkcioniranje desne mozgovne hemisfere. Rezultate istraživanja o većoj cerebralnoj lateralizaciji u fazama niskih razina spolnih hormona također bi trebalo provjeriti. Buduća istraživanja trebala bi se više fokusirati na ulogu progesterona, kao i na interakcijske učinke obaju ženskih spolnih hormona u neuralnim procesima, ali i u kognitivnom funkcioniranju. Studije koje uključuju funkcionalne prikaze mozga, ispitivanja kognitivnih obrazaca i hormonalnog statusa mogle bi biti noviji i snažniji pristup u budućim istraživanjima.

## LITERATURA

1. Maylor EA, Reimers S, Choi J, Collaer ML, Peters M, Silverman I. Gender and sexual orientation differences in cognition across adulthood: age is kinder to women than to men regardless of sexual orientation. *Arch Sex Behav* 2007;36:235-49.
2. Kimura D. Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:259-63.
3. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev* 2003;24:133-51.
4. Silverman I, Choi J, Peters M. The Hunter-Gatherer theory of sex differences in spatial abilities: Data from 40 countries. *Arch Sex Behav* 2007;36:261-8.

5. Tadinac M, Hromatko I. Evolucijska psihologija i spolne razlike. U: Hrgović J, Polšek D, urednici. *Evolucija društvenosti*. Zagreb: Naklada Jesenski i Turk; 2004. str.175-91.
6. Pinel JPJ. *Biološka psihologija*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2002.
7. Cohen-Bendahan CC, Van de Beck C, Berenbaum SA. Prenatal sex hormones effects on child and adults sex-typed behaviour: methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:353-84.
8. Bao AM, Swaab DF. Gender difference in age-related number of corticotropin-releasing hormone-expressing neurons in the human hypothalamic paraventricular nucleus and the role of sex hormones. *Neuroendocrinology* 2007;85:27-36.
9. Hofman MA, Swaab DE. The sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the human brain: a comparative morphometric study. *J Anat* 1989;164:55-72.
10. Gooren LJJ, Kruijver FPM. Androgens and male behaviour. *Mol Cell Endocrinol* 2002;198:31-40.
11. Goldstein JM, Jerram M, Poldrack R, Anagnoson R, Breiter HC, Makris N, Goodman JM, Tsuang MT, Seidman LJ. Sex differences in prefrontal cortical brain activity during fMRI of auditory verbal working memory. *Neuropsychology* 2005;19:509-19.
12. Imperato-McGinley J, Pichardo M, Gautier T, Voyer D, Bryden MP. Cognitive abilities in androgen-insensitive subjects: comparison with control males and females from the same kindred. *Clin Endocrinol* 1991;34:341-7.
13. Puts DA, McDaniel MA, Jordan CL, Breedlove SM. Spatial ability and prenatal androgens: meta-analyses of congenital adrenal hyperplasia and digit ratio (2D-4D) studies. *Arch Sex Behav* 2008;37:100-11.
14. Ross J, Roeltgen D, Zinn A. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome. *Horm Res* 2006;65:47-56.
15. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, Kushner H, Cutler GB Jr. Use of estrogen in young girls with Turner syndrome: effects on memory. *Neurology* 2000;54:164-70.
16. Hampson E. Spatial cognition in humans: possible modulation by androgens and estrogens. *J Psychiatry Neurosci* 1995;20:397-404.
17. Hampson E, Kimura D. Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills. *Behav Neurosci* 1988;102:456-9.
18. Phillips K, Silverman I. Differences in the relationship of menstrual cycle phase to spatial performance on two- and three-dimensional tasks. *Horm Behav* 1997;32:167-75.
19. Fehring RJ, Schneider M, Raviele K. Variability in the phases of the menstrual cycle. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005;35:376-84.
20. Maki PM, Rich JB, Rosenbaum RS. Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women. *Neuropsychologia* 2002;40:518-29.
21. Rosenberg L, Park S. Verbal and spatial functions across the menstrual cycle in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:835-41.
22. Hromatko I. Utjecaj estrogena na shvaćanje prostornih odnosa, perceptivnu brzinu i fine motoričke sposobnosti. *Suvremena psihologija* 2001;4:61-71.
23. Šimić N, Manenica I. Promjene nekih psihofizioloških varijabli tijekom menstrualnog ciklusa. *Radovi Filozofskog fakulteta u Zadru* 1998;36:79-90.
24. Jennings PJ, Janowsky JS, Orwoll E. Estrogen and sequential movement. *Behav Neurosci* 1998;112:154-9.
25. Hampson E, Finestone JM, Levy N. Menstrual cycle effects on perceptual closure mediate changes in performance on a fragmented objects test of implicit memory. *Brain Cogn* 2005;57:107-10.
26. Hampson E. Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cogn* 1990;14:26-43.
27. Symonds CS, Gallagher P, Thompson JM, Young AH. Effects of the menstrual cycle on mood, neurocognitive and neuroendocrine function in healthy premenopausal women. *Psychol Med* 2004;34:93-102.
28. Mead LA, Hampson E. Turning bias in humans is influenced by phase of the menstrual cycle. *Horm Behav* 1997;31:65-74.
29. Kimura D, Hampson E. Cognitive pattern in men and women is influenced by fluctuations in sex hormones. *Curr Direct Psychol Sci* 1994;3:57-61.
30. Cooke BM, Breedlove SM, Jordan CL. Both estrogen and androgen receptors contribute to testosterone-induced changes in the morphology of the medial amygdala and sexual arousal in male rats. *Horm Behav* 2003;43:336-46.
31. Hausmann M, Tegenthoff M, Sanger J, Janssen F, Gunturkun O, Schwenkreis P. Transcallosal inhibition across the menstrual cycle: a TMS study. *Clin Neurophysiol* 2006;117:26-32.
32. Hausmann M, Güntürkün O. Steroid fluctuations modify functional cerebral asymmetries: the hypothesis of progesterone-mediated interhemispheric decoupling. *Neuropsychologia* 2000;38:1362-74.
33. Konrad C, Engelen A, Schoning S, Zwitserlood P, Jansen A, Pletziger E, Beizai P, Kersting A, Ohrmann P, Luders E, Greb RR, Heidel W, Arolt V, Kugel H. The functional anatomy of semantic retrieval is influenced by gender, menstrual cycle and sex hormones. *J Neural Transm* 2008;115:1327-37.
34. Hausmann M, Slabbekoorn D, Van Goozen SHM, Cohen-Kettenis PT, Güntürkün O. Sex hormones affect spatial abilities during the menstrual cycle. *Behav Neurosci* 2000;114:1245-50.
35. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:485-95.
36. Sherwin BB. The critical period hypothesis: can it explain discrepancies in the oestrogen-cognition literature? *J Neuroendocrinol* 2006;19:77-81.
37. Slabbekoorn D, Van Goozen SHM, Megens J, Gooren LJJ, Cohen-Kettenis PT. Activating effects of cross-sex hormones on cognitive functioning: a study of short-term and long-term hormone effects in transsexuals. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:423-47.
38. Hulshoff HE, Cohen-Kettenis PT, Van Haren NEM, Peper JS, Brans RGH, Cahn W, Schnack HG, Gooren LJJ, Kahn RS. Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *Eur J Endocrinol* 2006;155(Suppl 1):S107-14.
39. Judaš M, Kostović I. Temeljni neuroznanosti [pristup 20. srpnja 2007.]. Dostupno na [http://hiim.hr/nastava/online\\_udzbenik](http://hiim.hr/nastava/online_udzbenik).
40. Osterlund MK, Hurd YL. Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol* 2001;64:251-67.

41. Seeman M. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 1997;154:1641-7.
42. Smith MJ, Keel BA, Greenberg BD, Adams BA, Schmidt PJ, Rubinow DA, Wassermann EM. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology* 1999;53:2069-72.
43. Sherwin BB. Estrogen and mood in women. *Endocrinologist* 2005;15:180-5.
44. Wirth MM, Meier E, Fredrickson BL, Schultheiss OC. Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans. *Biol Psychol* 2007;74:104-7.
45. Tadinac M, Hromatko I. *Uvod u biološke osnove doživljavanja i ponašanja*. Zagreb: FF press; 2006.
46. Epperson CN, Haga K, Mason GF, Sellers E, Gueorguieva R, Zhang W, Weiss E, Rothman DL, Krystal JH. Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:851-8.
47. Proroković A, Gregov Lj. The relationship between some psychophysiological changes during the menstrual cycle. *Medica Jadertina* 1997;1:5-17.
48. Asso D, Braier JR. Changes with the menstrual cycle in psychophysiological and self-report measures of activation. *Biol Psychol* 1982;15:95-107.

### *Summary*

#### SEX HORMONES AND COGNITIVE FUNCTIONING OF WOMEN

This paper discusses the organisational and activational effects of sex hormones, and their influence on cognitive functioning. Previous studies have shown gender differences in specific cognitive abilities. Women generally show an advantage in verbal fluency, perceptual speed and accuracy, as well as in fine motor skills, while men generally show an advantage in spatial and mathematical abilities. These differences in cognitive functioning are thought to occur as a result of foetal brain exposure to different levels of sex hormones during prenatal life. Additional evidence of organisational effects of sex hormones on cognitive functioning also comes from studies of subjects with genetic disorders, such as androgen insensitivity syndrome, congenital adrenal hyperplasia, and Turner syndrome.

Furthermore, former investigations have shown that increase in female sex hormone in the late follicular and/or luteal phase of the menstrual cycle intensifies the typical female cognitive pattern of functioning with improved efficiency in tasks which are usually better performed by women. At the same time, low levels of such hormones that characterise the menstrual phase of the cycle intensify the typical male cognitive pattern of functioning with better efficiency in tasks which usually better performed by men.

This paper also points to methodological differences between investigations of organizational and activational effects of sex hormones on cognitive functioning, as well as to the direction of future investigations.

**KEY WORDS:** *activational effects, menstrual cycle, oestrogen, organisational effects, progesterone, sex differences, testosterone*

#### CORRESPONDING AUTHOR:

Doc. dr. sc. Nataša Šimić  
Odjel za psihologiju Sveučilišta u Zadru  
Krešimirova obala 2, 23000 Zadar  
E-mail: [nsimic@unizd.hr](mailto:nsimic@unizd.hr)