

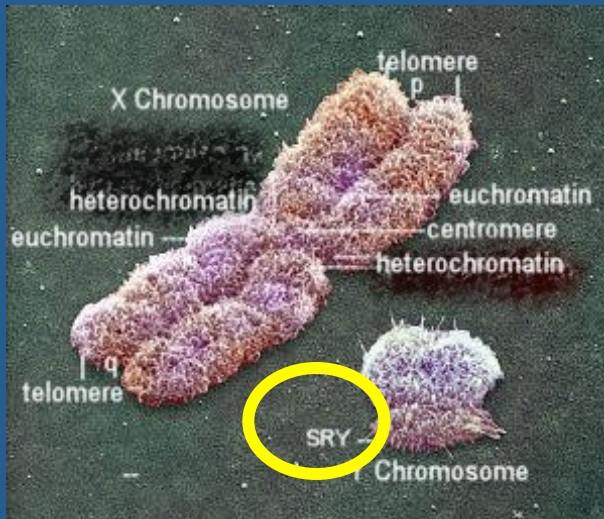
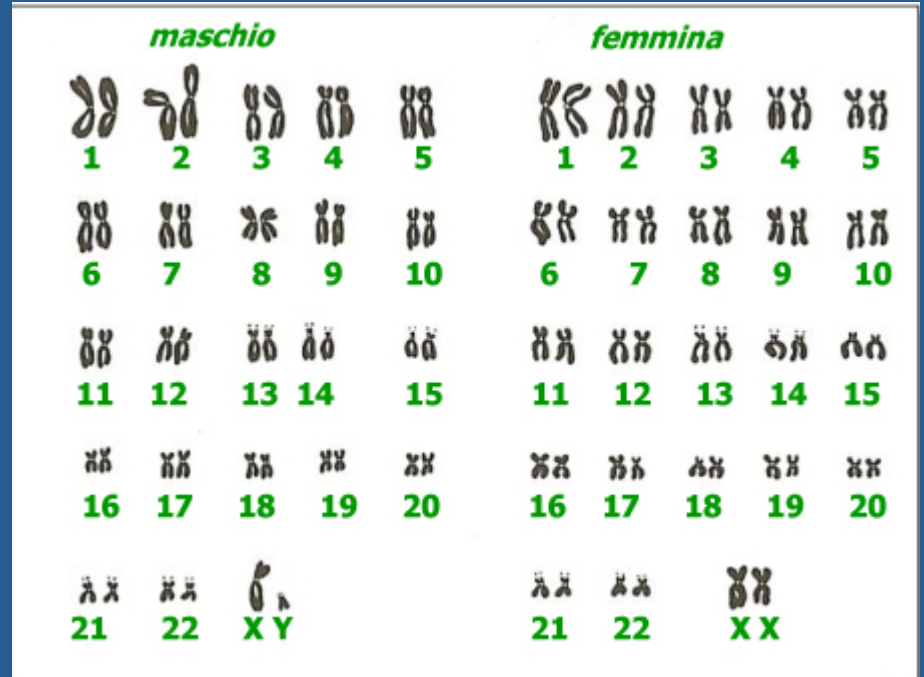
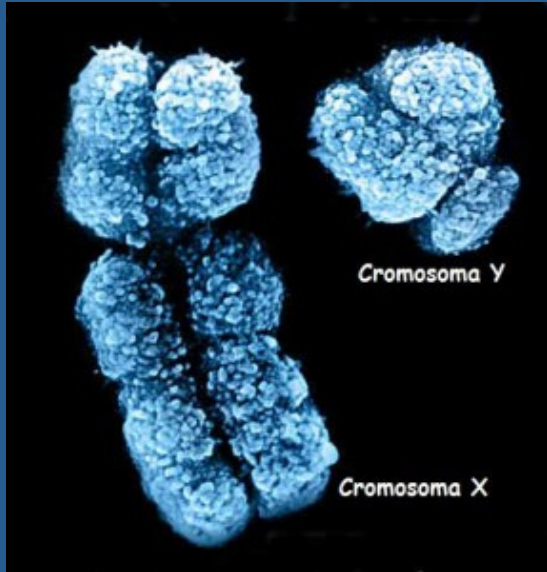
LA DIFFERENZIAZIONE SESSUALE CEREBRALE

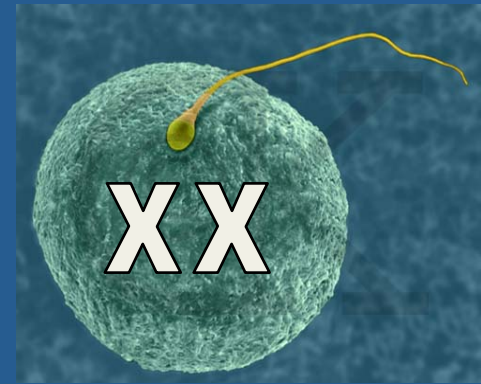
Ruffini Chiara
Specialista in Psichiatria

Esiste una differenza cerebrale tra uomo e donna?

- Sexual differentiation of **GENITALS** (primi 2 mesi di gravidanza)
- Sexual differentiation of the **BRAIN**:
 - *organizing effect* (dalla seconda metà della gravidanza il testosterone porta a una differenziazione cerebrale in senso maschile)
 - *activating effect* (pubertà)
- Due osservazioni:
 1. gap temporale tra differenziazione genitale e cerebrale
 2. la differenziazione cerebrale è presente e significativa

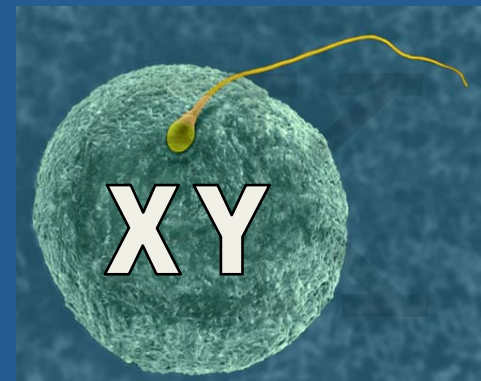
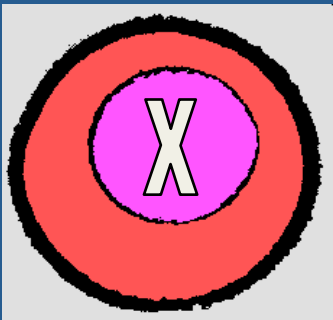
Sesso cromosomico





46, XX

→ sesso genetico femminile

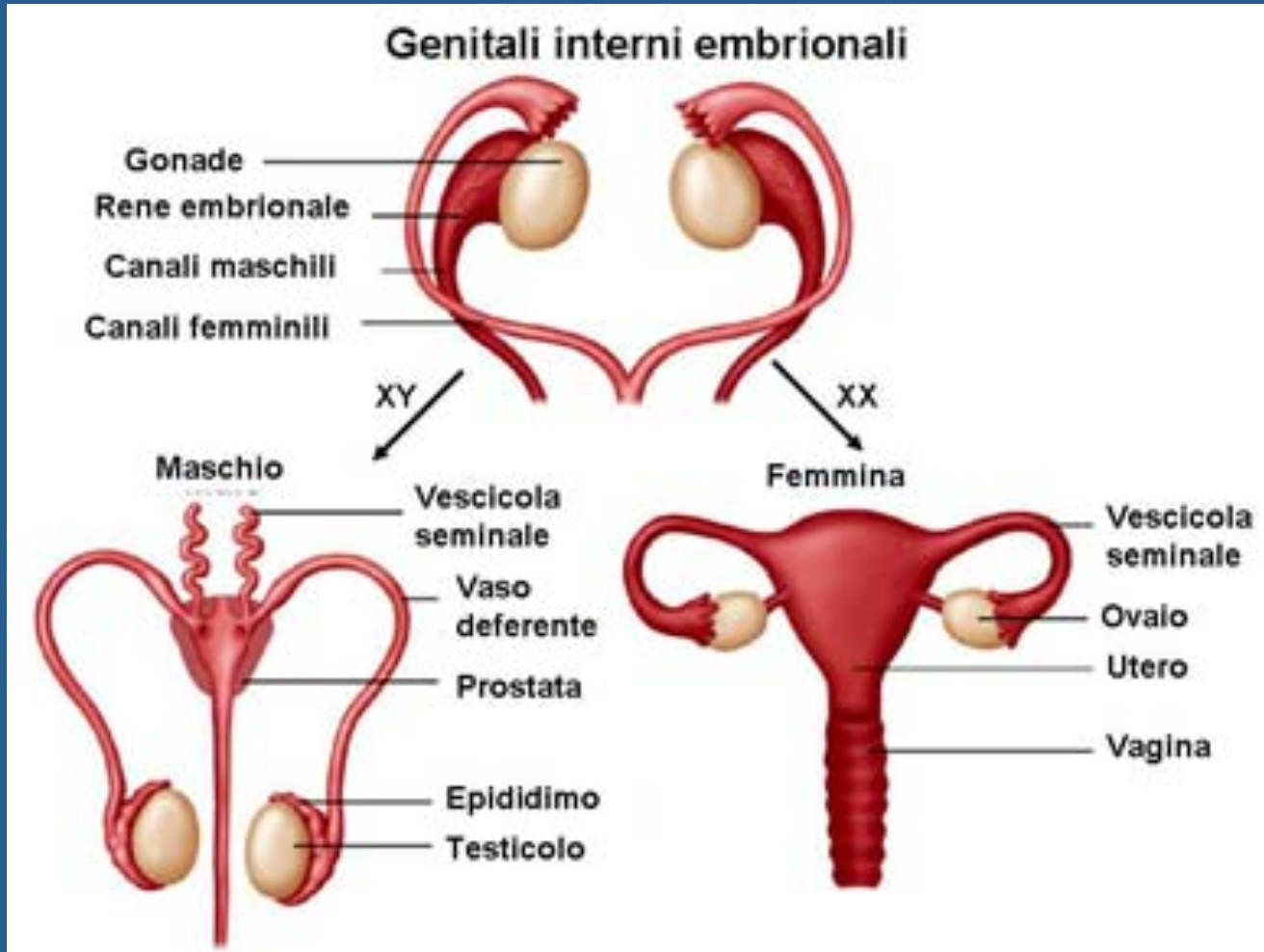


46, XX

→ sesso genetico maschile

Sesso fenotipico – genitali interni

20°
giorno

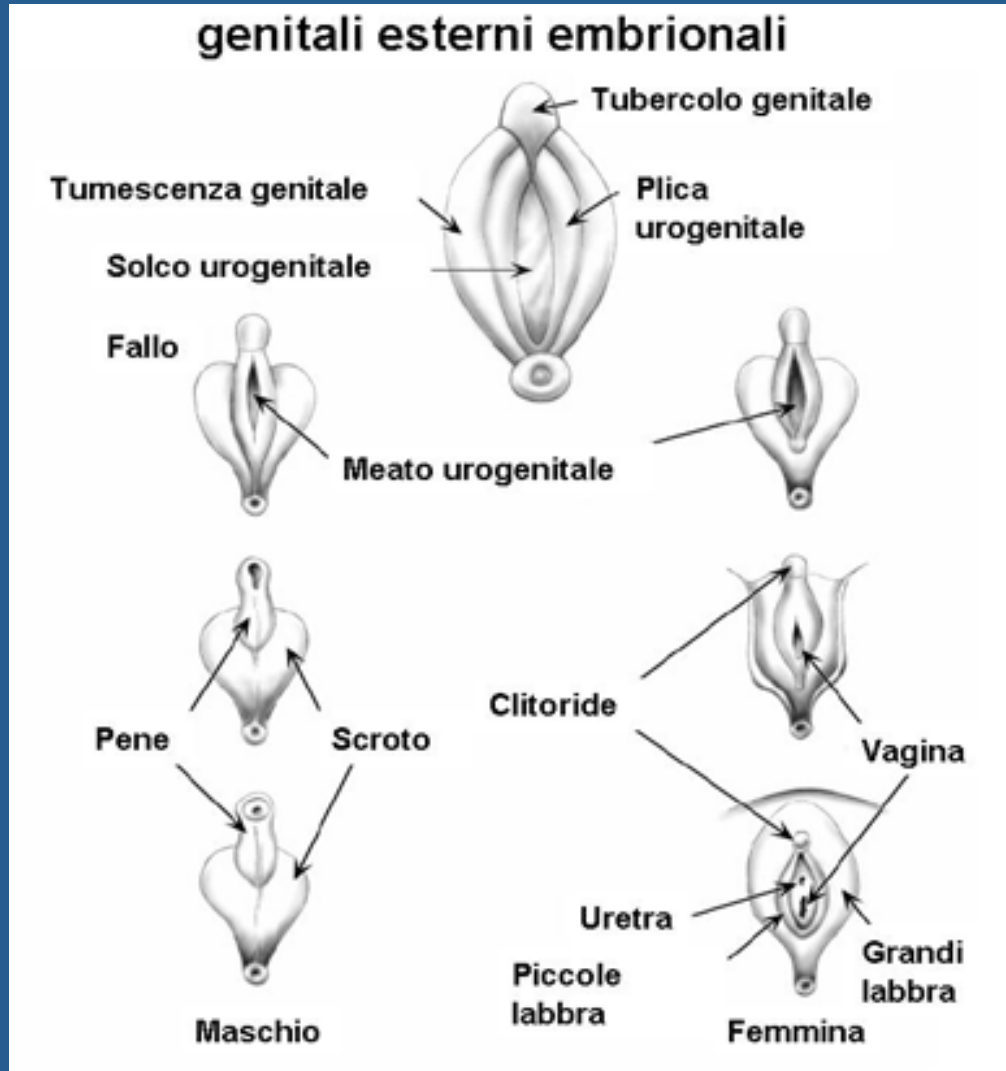


60°
giorno

90°
giorno

Sesso fenotipico – genitali esterni

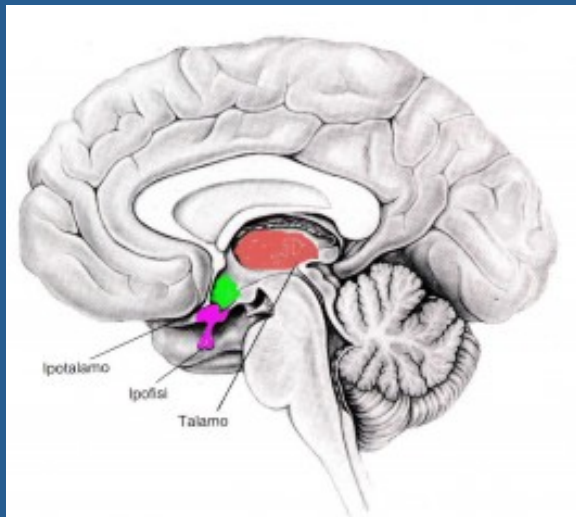
4-7
settimane



12 settimane

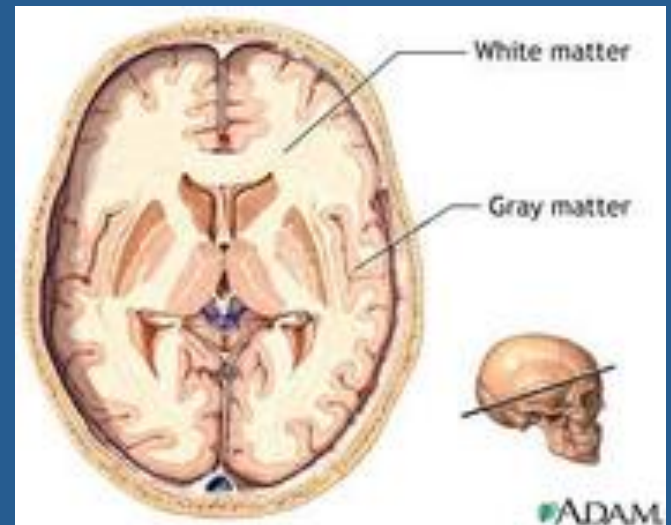
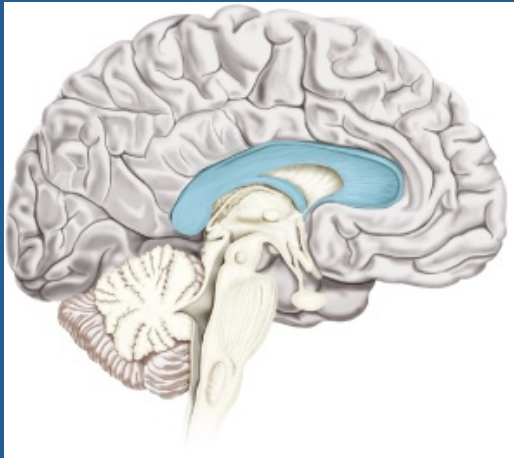
Riscontri neuroanatomici strutturali

- Il cervello dell' uomo (M) è più grande di quello della donna (F) in termini di volume
- Maggior differenza di volumi. M: area limbica; F: area del linguaggio (Ruigrock, 2014)
- INAH3 (interstitial nucleus of the anterior ipothalamus): M>F



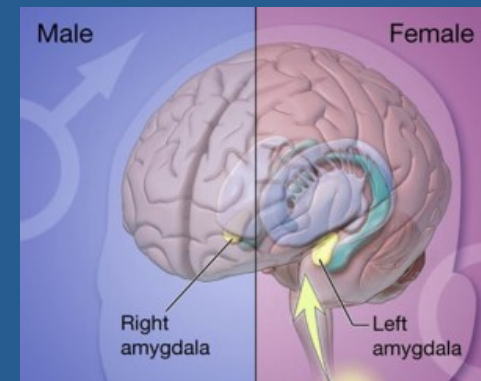
Riscontri neuroanatomici strutturali

- Materia bianca: M>F materia bianca, F>M corpo calloso, commessura anteriore
- Materia grigia corticale: F>M; F>M ippocampo
- Materia grigia sub corticale: M>F putamen ; controversi i dati sugli altri nuclei della base



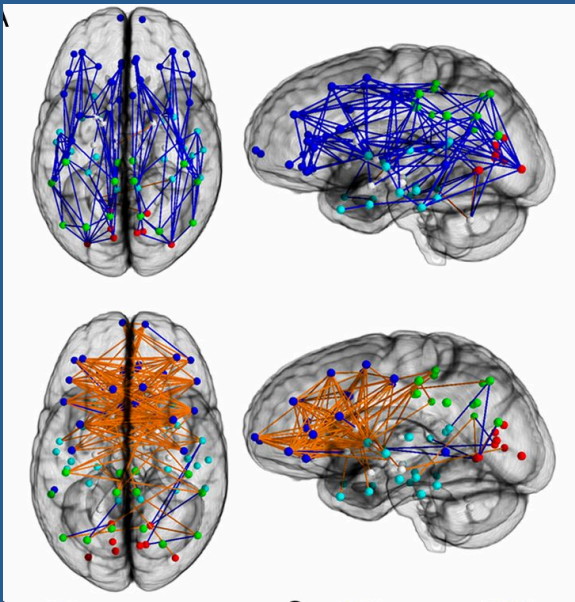
Riscontri neuroanatomici funzionali

- PET: lateralizzazione emisferica di connettività dell' amigdala in condizione di riposo. (Kilpatrick, 2006)
 - M: maggior connettività dell' amigdala di destra con la corteccia sensitivo-motoria, lo striato e il pulvinar; aree deputate all' attenzione e all' azione verso il MONDO ESTERNO.
 - F: maggior connettività dell' amigdala sinistra con l' ipotalamo e la corteccia prefrontale.
Sono quindi aree orientate al monitoraggio del MONDO INTERNO.



Riscontri neuroanatomici funzionali

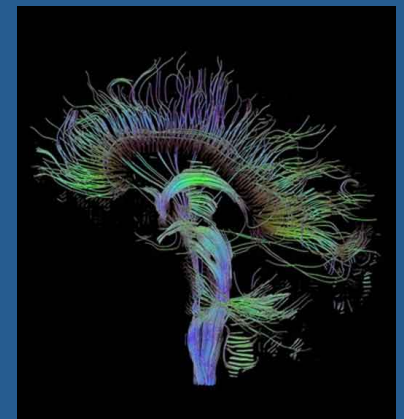
- Trattografia: complementarità dei due sessi. (Tomasi, 2012; Ingalhalikar, 2014)
 - F > M connettività locale del 14% → maggior integrazione
 - M: *intra hemispheric connectivity*; è facilitata l'azione coordinata alla percezione.
 - F: *inter hemispheric connectivity*; unione del cervello sinistro (ragionamento analitico e sequenziale) e quello destro (intuizione e elaborazione).



- cervelletto: il pattern è invertito: M > F connessioni interemisferiche
- le differenze tra i due sessi aumentano in base all'età.

Riscontri neuroanatomici funzionali

- DTI (Kanaan, 2014):
 - F: maggior FA nel corpo calloso, ginocchio del corpo calloso
 - porzione anteriore e orbitaria del lobo frontale
 - processi decisionali e al ragionamento finalizzato.
 - M: maggior FA a livello del cervelletto, peduncoli cerebellari superiori
 - proiezioni corticali motorie e nuclei della base
 - coordinamento motorio e posturale



Riscontri neuroanatomici funzionali

- Studi di attivazione cerebrale tramite fMRI (Gur, 2000):
 - F: maggior attivazione interemisferica in prove lessicali, nelle quali ottengono migliori risultati rispetto all' uomo
 - M: maggior attivazione focale intraemisferica in compiti motori, nei quali ottengono migliori risultati rispetto alla donna.

Sviluppo neuropsicologico

- 3500 soggetti (8-21 anni) sottoposti a batteria neuropsicologica (Gur, 2012):
 - Età
 - aumento delle funzioni esecutive (sviluppo lobo frontale;
 - stabili funzioni mnestiche (lobo temporale sviluppo precedente)
 - altre funzioni migliorano ma non in modo così significativo (aree associative corticali)
 - Sesso
 - F: memoria e social cognition
 - M: test motori e spaziali

Suscettibilità alle patologie

Disease	Women:men (%)
Rett syndrome	100:0
Postoperative hyponatremic encephalopathy with permanent damage or death	96:4
Anorexia nervosa	93:7
Lymphocytic hypophysitis	90:10
True (central) precocious puberty	90:10
Hypnic headache syndrome	84:16
Bulimia	75:25
Alzheimer's disease	74:26
Multiple sclerosis	67:33
Anxiety disorder	67:33
Anencephaly	67:33
Posttraumatic stress disorders	70:30
Dementia	64:36
Unipolar depression, dysthymia	63:37
Whiplash	60:40
Severe learning disability	38:62
Substance abuse	34:66
Amyotrophic lateral sclerosis	33:67
Stuttering	29:71
Schizophrenia	27:73
REM sleep behavioral disorder	24:76
Male-to-female vs. female-to-male transsexuals	28:72
Dyslexia	23:77
ADHD	20:80
Autism	20:80
Sleep apnea	18:82
Kallmann syndrome	17:83
REM sleep disorder	13:87
Gilles de la Tourette syndrome	10:90
Kleine-Levin syndrome	0:100

Note: abbreviations: REM = rapid eye movement; ADHD = attention deficit hyperactivity disorder.

(Ai-Min 2011;
Ruigrock, 2014)

Complementarietà

- La differenziazione sessuale cerebrale è presente
- Gli studi si fondano su ampi numeri e in molti casi vi sono conferme da gruppi di ricerca differenti
- La differenziazione sessuale cerebrale manifesta una **complementarietà** che rispecchia la complementarietà genitale.
- La **complementarietà nella diversità** è l'arma che la Natura usa per attrarre, permettere il compimento del singolo e mantenere la specie.
- La donna ha maggior capacità di integrazione, l'uomo è facilitato nella valutazione dello spazio e nell'azione coordinata

Complementarietà

- Presentare a dei bambini/ragazzi la diversità tra uomo e donna sotto quest' ottica è affascinante e avvincente e facilita uno sguardo positivo e curioso alla diversità/complessità dell' altro.
- Le loro evidenti diverse attitudini e abilità hanno un riscontro cerebrale netto, e sono una risorsa importantissima.

Quindi

- illustrare l' **ARMONIA** e complementarietà genitale-cerebrale tra uomo e donna come risorsa indispensabile e affascinante
- All' interno di questa armonia, possono crearsi delle **DISARMONIE** che toccano l' orientamento sessuale o l' identità di genere. Ogni diversità va conosciuta come tale e rispettata.

Transessualismo

Incidenza: M 0.005- 0.014%, F 0.002-0.003%.

Fattori associati allo sviluppo di transessualismo (Ai-Min, 2011).

Nessuno dei seguenti dati è stato riprodotto in più studi multicentrici e studi differenti hanno riportato dati contrastanti

Genetic factors

- Twin studies
- Rare chromosomal disorders
- Polymorphisms in ER β , androgen receptor and aromatase genes

Hormones

- Phenobarbital/diphantoin taken by pregnant mother
- Cloacal exstrophy
- 5 α -reductase-2 or 17 β -hydroxy-steroid-dehydrogenase-3 deficiency
- Girls with CAH
- Complete androgen insensitivity syndrome results in XY heterosexual females with female gender identity

Immunological mechanism?

- Fraternal birth order effect

Social factors?

- Postnatal no evidence

Note: abbreviations: CAH = congenital adrenal hyperplasia; DES = diethylstilbestrol.

Transessualismo

- BSTs (bed nucleus of stria terminalis): volume e numero di neuroni superiori nell'uomo → MtF come la donna; FtM come l'uomo
- INAH3: volume e numero di neuroni superiori nell'uomo → MtF come la donna; FtM come l'uomo.
- Il volume di sostanza grigia di alcune aree cerebrali differisce nei pazienti con Disturbo di Identità di Genere dai controlli coi quali condividono il sesso biologico, mentre sono paragonabili ai controlli coi quali condividono l'identità di genere; numeri molto piccoli (Simon, 2013)
- FtM non trattate hanno un pattern di connettività funzionale (fMRI) simile a quella delle donne (Santarnecci, 2012).

Omosessualità

Incidenza:

Kinsey M 10%, F 5% omo e bisessuali

Censimenti USA GB: M 2%, F 1% esclusivamente omosessuali

Fattori che influenzano l'orientamento sessuale
(Ai-Min, 2011; Heines, 2011)

Genetic factors

- Twin studies
- Molecular genetics

Hormones

- Girls with CAH
- DES

Chemical factors

- Prenatal exposure to nicotine, amphetamines or thyroid medication

Immune response?

- Homosexual orientation in men is most likely to occur in men with a large number of older brothers

Social factors?

- Stress in the mother during pregnancy.
- Being raised by transsexual or homosexual parents does not affect sexual orientation

Note: abbreviations: CAH = congenital adrenal hyperplasia; DES = diethylstilbestrol.

Omosessualità

- Cromosoma X:
 - Xq28 (studio confermato ma solo per omosessuali maschi);
 - donne con figli omosessuali mostrano un'alterata inattivazione dell' X
 - maggiore fecondità nel ramo materno di uomini omosessuali, indicando un meccanismo correlato all' X.
- Alto numero di fratelli maschi: ogni gravidanza con nato maschio aumenta l'immunità materna contro antigeni di istocompatibilità minore, maschio - specifici (cosiddetti H-Y) espressi dal feto e la risposta immunitaria materna danneggia ogni figlio maschio successivo secondo il modello dell'immunità degli anticorpi anti -D (non ci sono prove)

Omosessualità

- Donne affette da iperplasia surrenalica congenita (CAH), subiscono una anomala stimolazione androgenica e questo provoca spesso una mascolinizzazione dei genitali. Percentuale maggiore di omosessualità in questa popolazione e più il CAH è grave, maggiore è la percentuale di omobisessualismo. È presente una globale riduzione dell'interesse sessuale.
- Suggestivi ma non confermati studi sulla lunghezza 2D e 4D. F: $2D=4D$, M: $2D<4D$. Omosessuali maschi $2D=4D$
- Giochi transgender in infanzia come predittori di omosessualità (Hines, 2011)

Omosessualità

- SCN (Suprachiasmatic Nucleus): “orologio biologico”, due volte più voluminoso nei maschi omosessuali che in quelli eterosessuali.
- INAH3: volume minore negli uomini omosessuali rispetto agli uomini eterosessuali
- PET: un ferormone provoca un' attivazione ipotalamica comparabile tra l' uomo omosessuale e la donna eterosessuale, mentre le donne omosessuali producono attivazioni paragonabili a quelle dell' uomo (Swaab, 2008)
- Maggiore connettività dell' amigdala di sinistra negli uomini omosessuali (come nelle donne); maggiore connettività dell' amigdala di destra nelle donne omosessuali (come negli uomini) (Savic, 2008)

Omosessualità

- Sono presenti in letteratura tanti studi, con campioni piccoli, sicuramente suggestivi ma non conclusivi.
- Dai risultati presentati emerge la seguente domanda: ciò che trovo a livello anatomico/funzionale è la causa o il frutto dell' omosessualità? La plasticità e il rimodellamento cerebrale potrebbero spiegare parte delle modifiche che rileviamo? Necessità di studi prospettici
- Negli studi inoltre non vi sono sottocategorizzazioni dell' omosessualità e il bisessualismo non si trova sempre come fattore di esclusione.

Classificazione nosografica

- American Psychiatric Association (APA) → Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)
- Organizzazione mondiale della Sanità → International Classification of Diseases (ICD)

Omosessualità

- **DSM I (1952)**
Classificata nei disturbi sociopatici di personalità
- **DSM II (1968)**
Considerata una deviazione sessuale (parafilia).
- **DSM III (1974)**
"l'omosessualità in sé non implica più un deterioramento nel giudizio, nell'adattamento, nel valore o nelle generali abilità sociali o motivazionali di un individuo". Omosessualità egodistonica con i seguenti criteri:
 - l'individuo lamenta che il suo eccitamento eterosessuale è persistentemente assente e ciò interferisce con il suo desiderio di iniziare o mantenere relazioni eterosessuali
 - esiste una consistente configurazione di eccitamento omosessuale che l'individuo esplicitamente definisce come indesiderata e come persistente fonte di stress.
- **DSM III-R (1987)**
Eliminata l'omosessualità egodistonica.
- **DSM-IV-TR (2000)**
Disturbi Sessuali NAS: persistente ed intenso disagio collegato al proprio orientamento sessuale.
- **DSM 5 (2013)**
Tra i disturbi sessuali non viene nominato un possibile disagio verso l'orientamento sessuale.

Omosessualità

- Nell' **ICD 10** “Disorders of adult personality and behaviour” → “Psychological and behavioural disorders associated with sexual development and orientation”.
- Nota anteposta: “l'orientamento sessuale di per sé non è considerato una patologia”.
- **F66.0** Disordine della maturazione sessuale: Il paziente soffre di incertezza relativamente alla sua identità sessuale o al suo orientamento sessuale, che causa ansia o depressione. Più comunemente questo accade in adolescenti che non sono sicuri di essere omosessuali, eterosessuali o bisessuali nell'orientamento o in individui che dopo un periodo di apparentemente stabile orientamento sessuale (spesso con una relazione duratura) vedono che il loro orientamento sessuale sta cambiando.
- **F66.1** Orientamento sessuale egodistonico: l'identità di genere o la preferenza sessuale (eterosessuale, omosessuale, bisessuale o prepuberale) non è in dubbio, ma l'individuo desidererebbe che fosse diversa a causa di disordini psicologici e del comportamento associati, e potrebbe cercare un trattamento per cambiarla.
- **F66.2** Disordini del rapporto sessuale: l'identità di genere o l'orientamento sessuale (eterosessuale, omosessuale o bisessuale) è responsabile delle difficoltà nel formare o mantenere una relazione con un partner sessuale.

Disforia di Genere

- **DSM 5:** abolito il termine Disturbo di Identità di Genere e introdotto **DISFORIA DI GENERE**.

Questo termine focalizza il problema clinico sulla disforia e non sull'identità di per sé.

- Viene inoltre specificato nel DSM che la disforia verso il proprio sesso potrebbe portare al desiderio di appartenere al sesso opposto al proprio o a forme intermedie, superando quindi la dicotomia maschio/femmina.
- I criteri diagnostici vengono distinti tra il bambino e l'adolescente/adulto.
- Alcuni autori sostengono che la Disforia di Genere sia stata mantenuta sebbene esclusivamente a scopo assicurativo.

Disforia di genere del bambino 302.6 (F64.2)

- A. A marked incongruence between one's experienced/expressed gender and assigned gender, of at least 6 months' duration, as manifested by at least six of the following (one of which must be Criterion A1):
1. A strong desire to be of the other gender or an insistence that one is the other gender (or some alternative gender different from one's assigned gender).
 2. In boys (assigned gender), a strong preference for cross-dressing or simulating female attire; or in girls (assigned gender), a strong preference for wearing only typical masculine clothing and a strong resistance to the wearing of typical feminine clothing.
 3. A strong preference for cross-gender roles in make-believe play or fantasy play.
 4. A strong preference for the toys, games, or activities stereotypically used or engaged in by the other gender.
 5. A strong preference for playmates of the other gender.
 6. In boys (assigned gender), a strong rejection of typically masculine toys, games, and activities and a strong avoidance of rough-and-tumble play; or in girls (assigned gender), a strong rejection of typically feminine toys, games, and activities.
 7. A strong dislike of one's sexual anatomy.
 8. A strong desire for the primary and/or secondary sex characteristics that match one's experienced gender.
- B. The condition is associated with clinically significant distress or impairment in social, school, or other important areas of functioning.

Disforia di genere nell' adolescente e nell' adulto 302.85 (F64.1)

- A. A marked incongruence between one's experienced/expressed gender and assigned gender, of at least 6 months' duration, as manifested by at least two of the following:
1. A marked incongruence between one's experienced/expressed gender and primary and/or secondary sex characteristics (or in young adolescents, the anticipated secondary sex characteristics).
 2. A strong desire to be rid of one's primary and/or secondary sex characteristics because of a marked incongruence with one's experienced/expressed gender (or in young adolescents, a desire to prevent the development of the anticipated secondary sex characteristics).
 3. A strong desire for the primary and/or secondary sex characteristics of the other gender.
 4. A strong desire to be of the other gender (or some alternative gender different from one's assigned gender).
 5. A strong desire to be treated as the other gender (or some alternative gender different from one's assigned gender).
 6. A strong conviction that one has the typical feelings and reactions of the other gender (or some alternative gender different from one's assigned gender).
- B. The condition is associated with clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.