



# TRANSEXUALIDAD: UNA ALTERACIÓN CEREBRAL QUE COMIENZA A CONOCERSE

## TRANSSEXUALISM: A BRAIN DISORDER THAT BEGINS TO BE KNOWN

NATALIA LÓPEZ MORATALLA  
*Universidad de Navarra*  
natalialm@unav.es

AMPARO CALLEJA CANELAS  
*Clínica Universidad de Navarra*  
acalleja@unav.es

### RESUMEN

**Palabras clave:**

Transexualidad.  
Disforia de género, Red de representación del cuerpo, Imagen corporal, Terapia hormonal de reasignación del sexo

Recibido: 16/02/2016

Aceptado: 21/03/2016

La transexualidad describe la condición de una persona cuyo sexo psicológico difiere del biológico. Las personas con trastorno de identidad de género sufren de forma persistente por esta incongruencia y buscan un cambio de la anatomía sexual, mediante tratamiento hormonal y quirúrgico. Esta revisión, desde una perspectiva ética, ofrece una visión de las correlaciones neurobiológicas estructurales y funcionales de la transexualidad y los procesos de cambio cerebrales por la administración de las hormonas del sexo deseado. Varios estudios demuestran un aumento de la conectividad funcional entre regiones de la corteza cerebral, que son huellas de la angustia psicosocial generada por la discordancia entre el sexo psicológico y el biológico. Tal angustia se puede atribuir a una imagen corporal incongruente debida a los cambios en la conectividad funcional de los componentes clave de la red de representación del cuerpo. Parte de los cambios de la conectividad suponen un mecanismo de defensa puesto que disocia la emoción sentida de la imagen corporal. Las personas transexuales presentan signos de feminización o masculinización de estructuras y procesos cerebrales con dimorfismo sexual y que durante la administración hormonal se desplazan parcialmente aún más hacia las correspondientes al sexo deseado. Estos cambios permiten una reducción de la angustia psicosocial. Sin embargo, un modelo de "reasignación del sexo" no resuelve el problema, puesto que no se trata la alteración cerebral que lo causa. Se trata de una grave cuestión de ética médica. La liberación de los prejuicios para conocer lo que ocurre en el cerebro de los transexuales es una necesidad médica, tanto para definir lo que es y no es un tratamiento terapéutico, como para guiar las acciones legales.

### ABSTRACT

**Keywords:**

Transsexualism,  
Gender dysphoria,  
Body representation

Transsexualism describes the condition when a person's psychological gender differs from his or her biological sex. People with gender identity disorder suffer persistently from this incongruence and they search hormonal and surgical sex reassignment to the desired anatomical sex. This review, from an ethical perspective, intends to give an overview of structural and functional neurobiological correlations of transsexualism and their course under cross-sex hormonal administration. Several studies demonstrate an

network, Body image, Hormonal sex reassignment therapy.

increased functional connectivity between cortex regions reaffirming psychosocial distress of psychological-biological sex incongruity. Such distress can be ascribed to a disharmonic body image due to changes in the functional connectivity of the key components of body representation network. These brain alterations seem to imply a strategic mechanism dissociating bodily emotions from bodily images.

For a number of sexually dimorphic brain structures or processes, signs of feminization or masculinization are observable in transsexual individuals, who during hormonal administration seem to partly further adjust to characteristics of the desired sex. These changes allow a reduction of psychosocial distress. However, a model leading to a "gender affirmation" does not solve the problem, since brain disorders causing it are not corrected. This is a serious medical ethics issue. Prejudices should be left aside. To know what happens in the brain of transsexuals is a medical need, both to define what is and what is not, and so to choose an adequate treatment, and to decide and guide legal actions.

## 1. La alteración cerebral transexual tiene base biológica

Las personas transexuales sienten de modo persistente una identificación con el sexo opuesto, así como un fuerte malestar y rechazo de su sexo corporal, a diferencia de quienes no lo son, que sienten que la anatomía sexual con la que nacieron es correcta.

El cerebro de cada persona realiza la representación interna de la propia apariencia física, de su imagen corporal.

Actualmente, las neurociencias describen con precisión la interacción de las áreas cerebrales que procesan el sentido de la identidad; esto es, la conciencia del propio cuerpo y la percepción de existir en ese cuerpo<sup>1</sup>. Se conoce que las personas transexuales no forman una imagen corporal que pueda resultarles satisfactoria, debido a la discordancia entre su sexo real biológico y la identidad sexual que perciben<sup>2</sup>.

La experiencia de esta incongruencia entre el sexo psicológico deseado y el no deseado sexo biológico genera un estrés psicosocial. Es, por tanto, la dificultad de formar una imagen corporal satisfactoria la razón

por la que aparece la angustia psicosocial, que define el trastorno mental transexual.

La transexualidad tiene una base biológica en la estructura funcional del cerebro, que no puede ser explicado por una condición física intersexual, como la que define el trastorno del desarrollo ovo-testicular. El cuerpo de las personas transexuales tiene la estructura funcional propia de la dotación genética femenina –XX– o masculina –XY– desde la que se ha constituido, al igual que el cerebro. Es el cerebro, y concretamente las conexiones cerebrales de las áreas que se integran en la red de percepción corporal las que sufren una alteración.

Existe una predisposición genética cuya causa parece deberse a la desregulación de la actividad de las hormonas sexuales durante el desarrollo prenatal y neonatal del cerebro<sup>3</sup>. Los datos, de los que se dispone actualmente, apuntan a formas heredadas de genes polimorfos, ligados a la acción de las hormonas sexuales<sup>4</sup>.

3 Hoekzema, E., Schagen, S.E.E., Kreukels, B.P.C., Veltmand, D.J., Cohen-Kettenis, P.T., et al. "Regional volumes and spatial volumetric distribution of gray matter in the gender dysphoric brain". *Psychoneuroendocrinology* 55, (2015), 59-71; Kraemer, B., Noll, T., Delsignore, A., Milos, G., Schnyder, U., Hepp, U. "Finger length ratio (2D:4D) in adults with gender identity disorder". *Arch. Sex. Behav.* 38 (3), (2009), 359-363. <http://dx.doi.org/10.1007/s10508-007-9262-4>.

4 Fernández, R., Esteva, I., Gómez-Gil, E., Rumbo, T., Almaraz, M.C., et al. "Association study of ER, AR, and CYP19A1 genes and MtF transsexualism". *J. Sex. Med.* 11, (12), (2014), 2986-2994. <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12673>; Fernández, R., Cortés-Cortés, J., Esteva, I., Gómez-Gil, E., Almaraz, et al. "The CYP17 MspA1 polymorphism and the gender dysphoria". *J. Sex. Med.* 12 (6), (2015), 1329-1333. <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12895>; Hare, L., Bernard, P., Sánchez, F.J., Baird, P.N., Vilain, E., et al. "Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism". *Biol. Psychiatry* 65 (1), (2009), 93-96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.033>.

1 Cfr. Para revisión: López-Moratalla, N. "La identidad sexual: Personas transexuales y con trastornos del desarrollo gonadal". *Cuadernos de Bioética*. 2012; 23(78): 341-371; López Moratalla, N. "Identidad y autoconciencia: la percepción del "yo en mi cuerpo" *Clinica y Análisis Grupal* 4, (2011), 35-60; López-Moratalla, N. "The temporal structure of the self". *Acta Philos*, 23, (2014), 289-309.

2 Lin, C.S., Ku, H.L., Chao, H.T., Tu, P.C., Li C.T., et al. "Neural Network of Body Representation Differs between Transsexuals and Cissexuals". *PLoS ONE* 9(1): e85914 (2014). doi:10.1371/journal.pone.0085914.

Como ocurre habitualmente, el conocimiento de una enfermedad o un trastorno con base genética, y su posible tratamiento, se adelanta a la definición precisa de cuál es la causa genética o exigencia concreta que lo produce.

### 1.1. Algunas limitaciones actuales

La mayor parte de los análisis se han llevado a cabo en personas transexuales hombre-a-mujer, que es más frecuente en la población<sup>5</sup> que la transexualidad mujer-a-hombre, por lo que se necesitan más estudios comparativos de ambos grupos para poder afirmar que se trata del mismo fenómeno de trastorno de la percepción de la identidad sexual. De hecho, podría haber alguna diferencia en cuanto al mecanismo de la alteración de la percepción corporal, que es común en ambos<sup>6</sup>.

Las presiones ideológicas han llevado a establecer protocolos y guías de tratamiento para transexuales, que se presenta como tratamiento terapéutico limitándose a la administración de las hormonas sexuales contrarias al sexo real, y que con frecuencia se sigue de cirugías de genitales mutiladoras, irreversibles y no satisfactorias para los pacientes. Como analizaremos después, los cambios anatómicos del cuerpo inducidos quirúrgica y hormonalmente alivian parcialmente el rechazo psicológico al cuerpo equivocado en el que sienten estar atrapados. Un alivio a la angustia psicosocial que no resuelve el problema porque no se trata la alteración cerebral.

Por otra parte, como se describe en el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), el desarrollo de la transexualidad se divide, en términos generales, en las categorías de aparición temprana y tardía<sup>7</sup>. Es, por tanto, necesario realizar estudios que comparen la neuro-

biología de las personas transexuales no solo frente a los no transexuales, sino también entre la transexualidad de aparición temprana y tardía.

En niños, las conexiones cerebrales que forman la arquitectura funcional del cerebro –el llamado *conectoma*– no ha madurado aún; requerirán el paso por la pubertad y la adolescencia, dependiente de las hormonas sexuales, para la maduración del cerebro. Inducirles un comportamiento transexual para que no sufran por el deseo de sentirse del otro sexo es una grave responsabilidad.

La legislación ha optado por dar a los padres la autoridad para decidir el momento de iniciar un falso tratamiento<sup>8</sup> que evitar la pubertad y sustituye las hormonas sexuales que fabricaría de modo natural por las del sexo opuesto.

### 1.2. Conducta transexual

Los estudios endocrinológicos y psiquiátricos plantean que la transexualidad no es simplemente una construcción psicosocial, sino que refleja una compleja interacción de factores biológicos, ambientales y culturales<sup>9</sup>.

Cada vez con mayor frecuencia preadolescentes y adolescentes, que se identifican, de forma transitoria o persistente, con un sexo diferente al suyo, buscan servicios médicos para afirmarse en el que desean mediante la adquisición de las características físicas que se adecuen a sus preferencias. El inicio de la pubertad en jóvenes transexuales suele ir acompañado de una mayor disforia y esta angustia clínicamente significativa cede al ir adquiriendo el comportamiento transexual de reasignación de sexo.

La atención médica, llevada a cabo por equipos acreditados y multidisciplinares de Identidad de Género, se centra en la disminución de la disforia mediante el modelo de afirmación del sexo deseado por el paciente. Se han desarrollado guías de práctica clínica

5 Aitken, M., Steensma, T.D., Blanchard, R., VanderLaan, D.P., Wood, H., et al. "Evidence for an altered sex ratio in clinic-referred adolescents with gender dysphoria". *J. Sex. Med.* 12 (3), (2015), 756–763. <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12817>.

6 Feusner, J.D., Dervisic, J., Kosidou K., Dhejne, C., Bookheimer, S., Savic, I. "Female-to-Male Transsexual Individuals Demonstrate Different Own Body Identification". *Arch Sex Behav*, (2015). DOI 10.1007/s10508-015-0596-z.

7 Nieder, T.O., Herff, M., Cerwenka, S., Preuss, W.F., Cohen-Kettenis, P.T., et al. "Age of onset and sexual orientation in transsexual males and females". *J. Sex. Med.* 8 (3), (2011), 783–791. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02142.x>

8 Smith, M. K., Mathews, B. "Treatment for gender dysphoria in children: the new legal, ethical and clinical landscape". *MJA* 202 (2), (2015), 102-105. doi: 10.5694/mja14.00624.

9 Rosenthal, S.M. "Approach to the Patient: Transgender Youth: Endocrine Considerations" *J Clin Endocrinol Metab.* 99, (2014), 4379–4389.

y grupos de trabajo interdisciplinarios para la evaluación diagnóstica psicológica inicial y la psicoterapia, la evaluación endocrinológica y la terapia hormonal, así como las cirugías de reasignación sexual. La elaboración de estas guías responde a la necesidad de disponer de un protocolo de actuación coordinado para la atención sanitaria integral a las personas transexuales en el Sistema Nacional de Salud<sup>10</sup>.

1. *Nos encontramos ante una seria cuestión de ética médica. La liberación de prejuicios para conocer lo que ocurre en el cerebro de las personas transexuales es una exigencia médica, tanto para definir qué es y qué no es un tratamiento terapéutico, como para guiar las medidas legales.*

## 2. La alteración cerebral

Los estudios de neuro-imagen, tanto estructurales como funcionales, muestran varias alteraciones cerebrales en las personal transexuales.

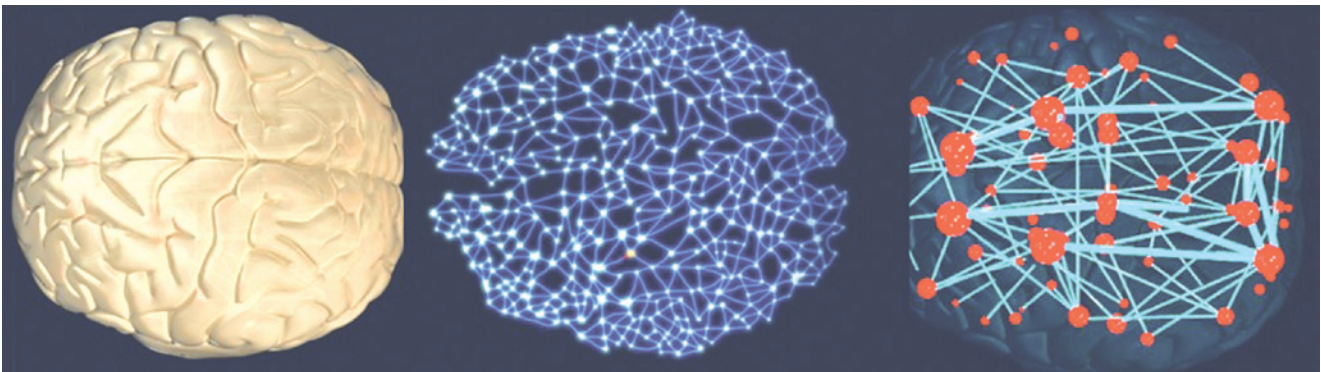
microestructura de la corteza cerebral<sup>11</sup>, de las personas transexuales respecto a las personas controles del mismo sexo biológico.

Estudios recientes, que miden la conectividad funcional del cerebro, han permitido encontrar alteraciones cerebrales que subyacen al trastorno mental. Los avances espectaculares de las neurociencias han llegado al conocimiento de que el funcionamiento cerebral no es consecuencia de la activación o silenciamientos de áreas, sino del establecimiento de las conexiones entre las neuronas. Procesar una actividad supone que los circuitos de conexiones entre neuronas, que a su vez se reúnen en nodos y estos a su vez conectan entre sí en grandes portales por los que pasa la información que fluye por el cableado del cerebro<sup>12</sup> (Figura 1).

Las redes de conexión entre nodos y portales se establecen para procesar diferentes funciones compartiendo unos u otros nodos. Una de estas redes realiza la representación de la propia imagen corporal y genera la subjetividad que subyace a la identidad y la autoconciencia.

Figura 1.

Conectoma visto desde la parte superior del cerebro. Los grandes portales reúnen los nodos (en rojo).



Los primeros estudios que investigaron la estructura cerebral se basaron en la observación de la neuroanatomía *post mortem*, sin llegar a alcanzar resultados concluyentes. Estudios posteriores han descrito cambios en la

<sup>10</sup> Moreno-Pérez, O., Esteva De Antonio, I. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). "Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad" *Endocrinol Nutr.* 59(6), (2012), 367-382.

<sup>11</sup> Simon L., Koza'k L.R., Simon, V., Czobor, P., Unoka, Z., et al. "Regional Grey Matter Structure Differences between Transsexuals and Healthy Controls. A Voxel Based Morphometry Study". *PLoS ONE* 8(12): e83947, (2013). doi:10.1371/journal.pone.0083947; Kranz, G.S., Hahn, A., Kaufmann, U., Kublbock, M. Hummer, A., et al. "White Matter Microstructure in Transsexuals and Controls Investigated by Diffusion Tensor Imaging". *The Journal of Neuroscience*, 34 (46), (2014), 15466-15475.

<sup>12</sup> López Moratalla, N., Font Arellano, M. *El cerebro registra la vida momento a momento. Maduración del cerebro adolescente.* Editorial Digital Reasons. 2014 ([www.lossecretosdelcerebro.com](http://www.lossecretosdelcerebro.com)).

La comprensión de que las personas transexuales sufren una alteración en la red de conexiones que procesa la representación de la imagen corporal ha requerido la aparición de una sofisticada técnica<sup>13</sup>. Un complejo cálculo matemático sobre los datos de la resonancia magnética funcional de difusión, permite cuantificar la importancia funcional de una red –el grado de centralidad– en el conectoma global. Detecta así el nivel funcional de un centro de operaciones en la red: un aumento del grado de centralidad entre nodos indica un papel funcional mayor en la comunicación y la integración interregional.

2.1. La red neuronal de la representación del propio cuerpo

Nuestro cuerpo es, por un lado, la sede de nuestras sensaciones y la referencia de la experiencia en primera

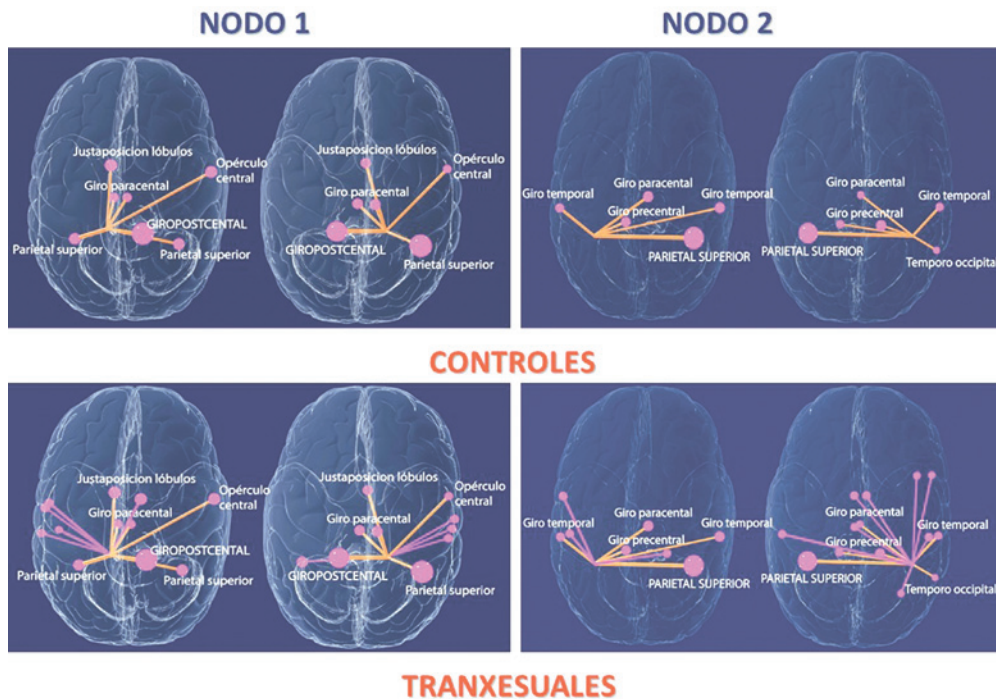
persona y lo podemos sentir desde el interior de forma pre-reflexiva, como objeto de percepción directa. Por otro lado, el cuerpo también es una realidad sobre la que se puede reflexionar cognitivamente, desde el exterior, como un objeto físico y biológico. Es decir, se distingue entre la forma en que percibimos que somos nuestro cuerpo, y cómo recordamos o creemos que es ese cuerpo. Y ambas perspectivas pueden segregarse patológicamente.

La red neuronal de la representación del cuerpo integra tres funciones principales<sup>14</sup> (figura 2, parte superior):

- a) La somato-sensación, que aporta información del cuerpo al procesar los estímulos sensoriales, asociada a corteza somato-sensorial primaria, en el giro post-central (Nodo 1).

Figura 2.

Integración de conexiones en la corteza somato-sensorial (Nodo 1) y lóbulos parietales superiores (Nodo 2) de ambos hemisferios que constituyen la red de representación corporal. La centralidad de los Nodos 1 y 2 aumenta respecto de los controles (arriba) en las personas transexuales (abajo). Las interconexiones nuevas en la red, específicas en las personas transexuales, se muestran en color morado.



13 Zuo, X-N, Ehmke, R., Mennes, M., Imperati, D., Castellanos, et al. "Network Centrality in the Human Functional Connectome". *Cerebral Cortex* 22, (2012), 1862-1875. doi:10.1093/cercor/bhr269.

14 Longo, M.R., Azanon, E., Haggard, P. "More than skin deep: body representation beyond primary somatosensory cortex". *Neuropsychologia* 48, (2010), 655-668.

b) La somato-percepción que se refiere al proceso de percibir el propio cuerpo, y asegurar la constancia de la percepción, a través de al menos cuatro representaciones abstractas: un esquema de la superficie, otro esquema de la postura, unos patrones del tamaño y forma y un reconocimiento de la imagen. Los cuatro circuitos, que realizan estas representaciones, se integran en los lóbulos parietales superiores (Nodo 2).

La construcción y mantenimiento de la conciencia de sí mismo requiere las emociones somatizadas, sentidas en el cuerpo, que provocan los estímulos sensoriales como la vista, el tacto, etc. Este procesamiento afectivo del estímulo somático y su respuesta sentida requiere la integración de los circuitos integrados en los Nodos 1 y 2 con la ínsula.

c) Por último, la somato-representación realiza el nexo entre el cuerpo físico y el yo psicológico. Es el proceso, esencialmente cognitivo, de construcción y actitudes acerca del cuerpo. Requiere procesar las emociones que despierta el propio cuerpo. Para ello conecta los dos nodos anteriores con los circuitos del lóbulo temporal –en el opérculo central sobre la corteza insular– en que se alojan las estructuras del sistema límbico que procesan y evalúan las emociones de positivas o negativas, de premio o castigo.

La corteza insular –tercera región clave junto a los Nodos 1 y 2– tiene fuertes conexiones estructurales y funcionales con la corteza somato-sensorial en la yuxtaposición de los lóbulos. La región anterior de la ínsula

posee una estrecha relación con la corteza cingulada anterior, que detecta los conflictos y procesa la recompensa o castigo de la percepción interior. Gracias a esta conexión, la ínsula es crucial para la somato-representación al integrar la información de la percepción interior con la exterior, a lo que se añade la información emocional, construyendo la conciencia de la condición corporal.

*2.2. La red de representación del propio cuerpo en personas transexuales*

Se ha llevado a cabo el análisis de esta red en veintitrés personas transexuales sin tratamiento previo (11 hombre-a-mujer y 12 mujer-a-varón), y se han utilizado como muestra control 23 personas de la misma edad (11 varones y 12 mujeres), sin el trastorno (cita 2). El estudio pone de manifiesto la existencia de una base neurológica en la experiencia transexual.

Los resultados muestran un cambio en las 3 regiones clave de la red de representación del cuerpo. Tanto el Nodo 1 como el 2 muestran una mayor centralidad de grado en las personas transexuales (figura 2, abajo) y están alteradas las conexiones de la ínsula.

A diferencia de los controles, el Nodo 1 está más fuertemente conectado a nodos temporales, y el Nodo 2 con los del lóbulo occipital que procesa la visión –especialmente de los rostros–, y el área sensorial y motora, que son componentes importantes de la red senso-motora para el yo corporal. Por el contrario en las personas transexuales el grado de centralidad es menor que en los controles para los nodos frontales del hemisferio izquierdo (tabla 1).

**Tabla 1.**

Nodos asociados al sistema de percepción corporal en personas transexuales respecto a las personas control en que significativamente aumenta o disminuye el grado de centralidad

| Mayor centralidad            | Menor centralidad                 |
|------------------------------|-----------------------------------|
| Nodo 1 (derecho e izquierdo) | Opérculo frontal (izquierdo)      |
| Nodo 2 (derecho e izquierdo) | Giro frontal medio (izquierdo)    |
| Giro angular (derecho)       | Giro frontal inferior (izquierdo) |
| Corteza fusiforme (derecho)  |                                   |
| Giro anterior (izquierdo)    |                                   |

El aumento de la centralidad de las regiones asociadas con el procesamiento sensoriomotor en las personas transexuales explica su experiencia de incoherencia con sus cuerpos. Prestan una mayor atención a las partes del cuerpo incongruentes con su representación corporal. La mayor asociación con el procesamiento visual, y auditivo, esculpe la imagen corporal incongruente puesto que tanto la voz como la apariencia física son atributos de la imagen corporal sexual<sup>15</sup>.

Estos datos están de acuerdo con otros anteriores acerca de la existencia de cambios relacionados con el procesamiento de la percepción corporal<sup>16</sup>. Y con las alteraciones de la red somato-sensorial en pacientes con anorexia nerviosa<sup>17</sup>, un trastorno en que la característica principal es la alteración de la imagen corporal. También con las alteraciones encontradas en pacientes con trastorno disfórico del cuerpo<sup>18</sup>.

2. *La incongruencia de la representación corporal, que define la identidad sexual por alteración de la red, provoca la angustia psicosocial.*

### 3. El trastorno mental

Varias alteraciones del patrón de conectividad neuronal de las personas transexuales muestra la huella en el cerebro de la angustia psicosocial, ligada a la discordancia de la representación corporal.

- a) La emoción de fuerte rechazo a los aspectos sexuales del cuerpo, y la angustia psicosocial correspondiente, se debe a un aumento de la conectividad funcional<sup>19</sup> entre el sistema de recompensa

(área ventral tegmental) que se asocia con la representación genital, y regiones anterior de la corteza cingular, que desempeña un papel clave en la exclusión social, la resolución de conflictos y el ajuste del castigo.

- b) Además, la disminución de la conectividad de los Nodos frontales del hemisferio izquierdo en las personas transexuales respecto a los controles (tabla 1), pone de manifiesto un déficit de la regulación cognitiva de la emoción.

Es bien conocida la función reguladora del giro frontal inferior del hemisferio izquierdo. Por ejemplo, ante la visualización de películas eróticas, los participantes muestran una mayor activación de esta región cuando autorregulan voluntariamente la intensidad de la excitación sexual<sup>20</sup>; además esta región desempeña un papel clave en el procesamiento del lenguaje interiorizado, una actividad auto-reflexiva asociada con la autorregulación y la introspección en la respuesta emocional<sup>21</sup>.

Es posible, por tanto, que la disminución de la centralidad en la región frontal en personas transexuales indique desconexión, o incluso supresión, del procesamiento cognitivo emocional, como un mecanismo de defensa para afrontar la incongruencia entre la imagen corporal deseada y la percibida, que genera la disforia.

- c) De acuerdo con esa interpretación es el dato (cita 2) de que la conectividad entre la corteza insular derecha y la corteza somato-sensorial primaria de ambos hemisferios es inversamente proporcional al grado de deseo que las personas transexuales refieren sentir respecto al sexo deseado.

15 Lindgren, T.W., Pauly, I.B. "A body image scale for evaluating transsexuals". *Arch Sex Behav* 4 (1975) 639-656.

16 Savic, I., Arver, S. Sex dimorphism of the brain in male-to-female transsexuals. *Cereb Cortex* 21, (2011), 2525-2533.

17 Favaro, A., Santonastaso, P., Manara, R., Bosello, R., Bommarito, G., et al. "Disruption of visuospatial and somatosensory functional connectivity in anorexia nervosa". *Biol Psychiatry* 72, (2012), 864-870.

18 Arienzo, D., Leow, A., Brown, J.A., Zhan, L., Gadelkarim, J., et al. "Abnormal brain network organization in body dysmorphic disorder". *Neuropsychopharmacology*. 38. (2013), 1130-1139.

19 Ku, H-L, Lin, C-S, Chao, H-T, Tu, P-C, Li, C-T, et al. "Brain Signature Characterizing the Body-Brain-Mind Axis of Transsexuals". *PLoS ONE* 8(7): e70808 (2013).doi:10.1371/journal.pone.0070808.

¿Qué supone esta relación inversa? La conexión de la ínsula derecha y la corteza somato-sensorial está asociada a la atención a la emoción de rechazo corporal.

20 Beauregard, M., Levesque, J., Bourgouin, P. "Neural correlates of conscious self-regulation of emotion". *J Neurosci*. 21, (2001), RC165.

21 Morin, A., Michaud, J. "Self-awareness and the left inferior frontal gyrus: inner speech use during self-related processing". *Brain Res Bull* 74, (2007), 387-396.

Su disminución supone una reducción de la experiencia corporal incongruente.

Se entiende que una tan fuerte insatisfacción con su propia apariencia física explique que se sientan mejor después de la administración cruzada de hormonas que modifica los caracteres sexuales, o de la cirugía de reasignación de sexo, debido al aumento de la satisfacción con el propio cuerpo.

Sin embargo, el problema neurológico y mental está lejos de ser resuelto con estas intervenciones. El sexo no ha cambiado, los cambios corporales son artificiales y se mantiene el patrón cerebral correspondiente al sexo corporal.

Como analizaremos a continuación, el patrón cerebral no pasa de masculino o femenino, o a la inversa, sino que se fijan y en cierta medida se potencian las características cerebrales del sexo deseado.

3. *La experiencia transexual supone un mecanismo de disociación de la emoción corporal aversiva, como un medio para desintegrar las partes del cuerpo incongruentes. Una estrategia mental para resolver la discordancia entre la imagen corporal percibida y la deseada, que acaba conduciendo a una mayor identificación con el sexo contrario.*

#### 4. El cerebro transexual

Numerosos estudios demuestran que el patrón de las conexiones del cerebro masculino difiere del femenino<sup>22</sup>. Destacan las diferencias, según el sexo, del lóbulo temporal implicado en el procesamiento de las emociones y del lóbulo frontal, implicado en procesos cognitivos<sup>23</sup>.

Los estudios sobre el cerebro transexual muestran que el patrón cerebral de las personas transexuales no

está feminizado o masculinizado de forma global. Sólo existe una feminización o masculinización selectiva justamente de aquellas estructuras cerebrales que presentan dimorfismo sexual en las personas control.

Por ejemplo, los signos de maduración cerebral masculinos/femeninos, se observan en los núcleos dimorfos del hipotálamo que procesan la excitación sexual. En las personas transexuales existe una alteración en la microestructura de los núcleos dimorfos -BSTc y INAH3- del hipotálamo. Hay que tener en cuenta que la maduración de áreas cerebrales es dependiente de las hormonas así como de las vivencias y experiencias de cada uno. El cambio en el patrón de la actividad cerebral del hipocampo en las personas transexuales se manifiesta en que la respuesta a estímulos sexuales, como los estímulos eróticos visuales<sup>24</sup>, o el olor de esteroides derivados de las hormonas sexuales<sup>25</sup>, se asemeja al patrón de su sexo deseado.

Se han descrito signos de feminización o masculinización en estructuras cerebrales difórmicas durante el proceso de administración hormonal, que parcialmente se ajustan a las características del sexo deseado<sup>26</sup>. Las hormonas actúan sobre la formación de las vainas de mielina que protege las terminaciones de las neuronas favoreciendo el flujo de información a través de las fibras de conexión. Esto es, las hormonas sexuales convierten la materia gris –neuronas con ramificaciones, en blanca de fibras nerviosas. En personas transexuales hombre-a-mujer se observa una disminución del volumen de materia gris cortical y subcortical después de la administración de estrógenos y anti-andrógenos<sup>27</sup>, debido a la formación de fibras, lo que mejoraría la conectividad funcional entre las áreas corticales y subcorticales.

24 Gizewski, E.R., Krause, E., Schlamann, M., Happich, F., Ladd, M.E., et al. "Specific cerebral activation due to visual erotic stimuli in male-to-female transsexuals compared with male and female controls: an fMRI study". *J Sex Med.* 6, (2009), 440–448.

25 Berglund, H., Lindstrom, P., Dhejne-Helmy, C., Savic, I. "Male-to-female transsexuals show sex-atypical hypothalamus activation when smelling odorous steroids". *Cereb Cortex* 18, (2008), 1900-1908.

26 Smith E. St., Jessica Junger, Birgit Derntl, Ute Habel, The transsexual brain – A review of findings on the neural of transsexualism basic. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 59 (2015) 251-266.

27 Zubiaurre-Elorza, L., Junque, C., Gómez-Gil, E., Guillamon, A., 2014. Effects of cross-sex hormone treatment on cortical thickness in transsexual individuals. *J. Sex. Med.* 11 (5), 1248–1261, <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12491>

22 Ingahlalikar, M., Smith, A., Parker, D., Satterthwaite, T.D., Elliott, M.A., et al. "Sex differences in the structural connectome of the human brain". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111 (2), (2014) 823–828. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1316909110>.

23 Tomasi, D., Volkow, N.D. "Gender differences in brain functional connectivity density". *Hum Brain Mapp.* 33(4) (2011) 849-860. doi: 10.1002/hbm.21252; Tomasi, D., Volkow, N.D. "Laterality patterns of brain functional connectivity: Gender effects". *Cereb Cortex* 22(6), (2012) 1455–1462.



Otros trabajos muestran en mujeres transexuales un aumento de la conectividad funcional entre las áreas subcorticales<sup>28</sup>. Se desconoce si estos efectos se suman a una conectividad ya aumentada o no antes de la administración de las hormonas.

Un trabajo clave publicado en el año 2012<sup>29</sup>, analizó por primera vez la conectividad de todo el cerebro antes y después –al menos de siete meses– de la administración de testosterona a transexuales mujer-a-hombre. Los resultados muestran un aumento de la organización de las fibras que forman dos grandes fascículos –el fascículo longitudinal superior derecho y el tracto cortico-espinal derecho– a medida que avanza el proceso de administración hormonal. Más aún, el aumento de los valores de organización de los fascículos es función de los niveles de testosterona libre antes del tratamiento. Es decir, el tratamiento con testosterona de las mujeres transexuales aumenta la organización de estos paquetes de fibras que ya estaban masculinizados y/o des-feminizados antes del tratamiento con andrógenos.

En dos trabajos anteriores del mismo equipo<sup>30</sup> habían analizado estos dos fascículos con personas transexuales mujer-a-hombre y hombre-a-mujer y controles masculinos y femeninos. El fascículo longitudinal superior derecho, relacionados con las funciones cognitivas complejas, está más organizado en los varones que en las mujeres en función de los niveles de testosterona, que aumenta en los chicos entre los 12 y los 18 años. En las mujeres transexuales, no tratadas con testosterona, el nivel de organización corresponde a los varones: está ya mascu-

linizado y por tanto el tratamiento hormonal cruzado refuerza la ordenación ya existente de la microestructura de la materia blanca.

El tracto corticoespinal es un conjunto de fibras motoras descendentes originado en las cortezas motoras, que controlan los movimientos de las extremidades que requieren habilidad y flexibilidad. La maduración depende del sexo y del entrenamiento. Aumenta en los adolescentes varones con la edad pero no en las chicas. Antes del tratamiento hormonal la organización de esta vía corticoespinal en las personas transexuales mujer-a-hombre presenta una feminización incompleta o des-feminización. Las hormonas femeninas no cambian el fenotipo masculino o femenino de estos fascículos cuya organización es dependiente de los andrógenos.

Por último, se ha observado que en las tareas cognitivas, como la rotación mental y de memoria visual en que los varones tienen mayor facilidad que las mujeres- el rendimiento cambia en las personas transexuales, tratadas con las hormonas cruzadas<sup>31</sup>. A diferencia de los cambios arquitectónicos, estos cambios de actividad bajo la influencia hormonal no parecen permanentes. De hecho, es bien conocido que las habilidades cognitivas y emocionales, cuantitativamente específicas de sexo, cambian con el ciclo menstrual<sup>32</sup>: cuando el nivel de los estrógenos es mínimo y aumenta la testosterona, resuelven los problemas de rotación espacial con una habilidad similar a la de los varones, pero manteniendo siempre la estrategia cerebral femenina.

#### *4. El tratamiento de las personas transexuales con hormonas cruzadas no cambia la estructura cerebral hacia la correspondiente al sexo deseado. Modifica aquellas estructuras y actividades cerebrales cuya maduración es dependiente de las*

28 Peper, J.S., van den Heuvel, M.P., Mandl, R.C., Hulshoff Pol, H.E., van Honk, J. "Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology* 36 (8), (2011) 1101–1113, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.05.004>

29 Rametti, G., Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Junque, C., Zubiurre-Elorza, L., Segovia, S., Guillamon, A. "Effects of androgenization on the white matter microstructure of female-to-male transsexuals. A diffusion tensor imaging study". *Psychoneuroendocrinology* 37 (8), (2012), 1261–1269, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.12.019>

30 Rametti, G., Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Junque, C., Segovia, S., et al. "White matter microstructure in female to male transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study". *J. Psychiatr. Res.* 45, (2011) 199–204; Rametti, G., Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Junque, C., Zubiurre-Elorza, et al. "The microstructure of white matter in male to female transsexuals before crosssex hormonal treatment. A DTI study". *J. Psychiatr. Res.* 45, (2011) 949–954.

31 Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Rametti, G., Junque, C., Gomez, A., Karadi, K., Guillamon, A. "Cortical activation during mental rotation in male-to-female and female-to-male transsexuals under hormonal treatment". 35 (8), (2010), 1213–1222, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.02.010>.

32 Ossewaarde, L. "Neural mechanisms underlying changes in stress-sensitivity across the menstrual cycle". *Psychoneuroendocrinology* 35, (2010), 47–55; Protopopescu, X., Pan, H., Altemus, M., Tuescher, O., Polancsky, M., et al. "Orbitofrontal cortex activity related to emotional processing changes across the menstrual cycle". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, (2005), 16060–16065.

*hormonas sexuales, y que por tanto difieren en el patrón que define el fenotipo cerebral femenino y masculino.*

5. *Estos cambios forman parte de las estrategias cerebrales defensivas y de adaptación a la situación del estrés de afrontamiento al favorecer la disminución de la angustia psicosocial, pero lleva a las personas a una situación vital muy compleja y difícil, más allá de los problemas de rechazo social.*

El sexo está determinado por la herencia cromosómica y, con ello, la propia identidad. El «yo» está somatizado en un cuerpo que necesariamente es de mujer o es de varón. El cuerpo no miente y siempre avisa de lo que le ocurre a la persona «titular» de ese cuerpo. Sin embargo, el cerebro puede errar en sus percepciones. Pero, aún entonces, lo que nos ocurre en la psique se somatiza.

El trastorno a nivel de la psique ha de ser tratado. Acercar el cuerpo artificialmente al sexo deseado no es un tratamiento. Modificar el cuerpo supone hacer a la persona infértil e impotente para la relación sexual si se la somete a la cirugía de reasignación de sexo.

Una última pregunta: ¿Cabría alguna verdadera terapia que corrigiera la alteración neuronal causante del trastorno transexual? Hasta ahora se ha tratado de adaptar el cuerpo al cerebro en vez de intentar solucionar o paliar el problema cerebral. Algunos datos apuntan hacia una posibilidad. La plasticidad cerebral ha permitido que los aprendizajes asociativos<sup>33</sup> y los estímulos trans-craneales del área somato-sensorial primaria modifiquen el grado de centralidad de la red motora<sup>34</sup>. Sería posible, tal vez, poder modificar de forma duradera la fuerza de la conectividad o el patrón de conectividad intrínseco en las regiones cerebrales pertinentes<sup>35</sup>.

33 Lewis, C.M., Baldassarre, A., Comitteri, G., Romani, G.L., Corbetta, M. "Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain". *Proc Natl Acad Sci USA* 106, (2009), 17558-17563.

34 Sehm, B., Schafer, A., Kipping, J., Margulies, D., Conde, V. et al. "Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation". *J Neurophysiol* 108, (2012), 3253-3263; Taubert, M., Lohmann, G., Margulies, D.S., Villringer, A., Ragert, P., "Longterm effects of motor training on resting-state networks and underlying brain structure". *Neuroimage* 57, (2011), 1492-1498.

35 Lin, C.S., Liu, Y., Huang, W.Y., Lu, C.F., Teng, S., et al. "Sculpting the Intrinsic Modular Organization of Spontaneous Brain Activity by Art". *PLoS One* (2013), 8: e66761

Sea cual sea, y como toda terapia, debe ser buscada los especialistas. La medicina no puede renunciar a su función por fuertes que sean las presiones ideológicas.

6. *La ética médica exige que las unidades multidisciplinares no prescindan de los conocimientos científicos. Unas unidades clínicas multidisciplinares no deben construirse apoyadas por planteamiento acientíficos.*

## Referencias

- Aitken, M., Steensma, T.D., Blanchard, R., VanderLaan, D.P., Wood, H., et al. "Evidence for an altered sex ratio in clinic-referred adolescents with gender dysphoria". *J. Sex. Med.* 12 (3), (2015), 756-763. <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12817>.
- Arienzo, D., Leow, A., Brown, J.A., Zhan, L., Gadelkarim, J., et al. "Abnormal brain network organization in body dysmorphic disorder". *Neuropsychopharmacology*. 38. (2013), 1130-1139.
- Beauregard, M., Levesque, J., Bourgouin, P. "Neural correlates of conscious self-regulation of emotion". *J Neurosci*. 21, (2001), RC165.
- Berglund, H., Lindstrom, P., Dhejne-Helmy, C., Savic, I. "Male-to-female transsexuals show sex-atypical hypothalamus activation when smelling odorous steroids". *Cereb Cortex* 18, (2008), 1900-1908.
- Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Rametti, G., Junque, C., Gomez, A., Karadi, K., Guillamon, A. "Cortical activation during mental rotation in male-to-female and female-to-male transsexuals under hormonal treatment". 35 (8), (2010), 1213-1222, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychneuen.2010.02.010>.
- Favaro, A., Santonastaso, P., Manara, R., Bosello, R., Bommarito, G., et al. "Disruption of visuospatial and somatosensory functional connectivity in anorexia nervosa". *Biol Psychiatry* 72, (2012), 864-870.
- Fernández, R., Esteve, I., Gómez-Gil, E., Rumbo, T., Almaraz, M.C., et al. "Association study of ER, AR, and CYP19A1 genes and MtF transsexualism". *J. Sex. Med.* 11, (12), (2014), 2986-2994. <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12817>.

- org/10.1111/jsm.12673; Fernández, R., Cortés-Cortés, J., Esteva, I., Gómez-Gil, E., Almaraz, et al. "The CYP17 MspA1 polymorphism and the gender dysphoria". *J. Sex. Med.* 12 (6), (2015), 1329–1333. <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12895>; Hare, L., Bernard, P., Sánchez, F.J., Baird, P.N., Vilain, E., et al. "Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism". *Biol. Psychiatry* 65 (1), (2009), 93–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.033>.
- Feusner, J.D., Dervisic, J., Kosidou K., Dhejne, C., Bookheimer, S., Savic, I. "Female-to-Male Transsexual Individuals Demonstrate Different Own Body Identification". *Arch Sex Behav*, (2015). DOI 10.1007/s10508-015-0596-z.
- Gizewski, E.R., Krause, E., Schlamann, M., Happich, F., Ladd, M.E., et al. "Specific cerebral activation due to visual erotic stimuli in male-to-female transsexuals compared with male and female controls: an fMRI study". *J Sex Med.* 6, (2009), 440–448.
- Hoekzema, E., Schagen, S.E.E., Kreukels, B.P.C., Veltmand, D.J., Cohen-Kettenis, P.T., et al. "Regional volumes and spatial volumetric distribution of gray matter in the gender dysphoric brain". *Psychoneuroendocrinology* 55, (2015), 59–71; Kraemer, B., Noll, T., Delsignore, A., Milos, G., Schnyder, U., Hepp, U. "Finger length ratio (2D:4D) in adults with gender identity disorder". *Arch. Sex. Behav.* 38 (3), (2009), 359–363. <http://dx.doi.org/10.1007/s10508-007-9262-4>.
- Ingalhalikar, M., Smith, A., Parker, D., Satterthwaite, T.D., Elliott, M.A., et al. "Sex differences in the structural connectome of the human brain". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111 (2), (2014) 823–828. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1316909110>.
- Ku, H-L, Lin, C-S, Chao, H-T, Tu, P-C, Li, C-T, et al. "Brain Signature Characterizing the Body-Brain-Mind Axis of Transsexuals". *PLoS ONE* 8(7): e70808 (2013). doi:10.1371/journal.pone.0070808.
- Lewis, C.M., Baldassarre, A., Committeri, G., Romani, G.L., Corbetta, M. "Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain". *Proc Natl Acad Sci USA* 106, (2009), 17558–17563.
- Lin, C-S, Ku, H-L, Chao, H-T, Tu, P-C, Li C-T, et al. "Neural Network of Body Representation Differs between Transsexuals and Cissexuals". *PLoS ONE* 9(1): e85914 (2014). doi:10.1371/journal.pone.0085914.
- Lin, C.S., Liu, Y., Huang, W.Y., Lu, C.F., Teng, S., et al. "Sculpting the Intrinsic Modular Organization of Spontaneous Brain Activity by Art". *PLoS One* (2013), 8: e66761
- Lindgren, T.W., Pauly, I.B. "A body image scale for evaluating transsexuals". *Arch Sex Behav* 4 (1975) 639–656.
- Longo, M.R., Azanon, E., Haggard, P. "More than skin deep: body representation beyond primary somatosensory cortex". *Neuropsychologia* 48, (2010), 655–668.
- López Moratalla, N., Font Arellano, M. *El cerebro registra la vida momento a momento. Maduración del cerebro adolescente*. Editorial Digital Reasons. 2014 ([www.lossecretosdelcerebro.com](http://www.lossecretosdelcerebro.com)).
- López-Moratalla. N. "La identidad sexual: Personas transsexuales y con trastornos del desarrollo gonadal". *Cuadernos de Bioética*. 2012; 23(78): 341-371; López Moratalla, N. "Identidad y autoconciencia: la percepción del "yo en mi cuerpo" *Clínica y Análisis Grupal* 4, (2011), 35-60; López-Moratalla. N. " The temporal structure of the self". *Acta Philos*, 23, (2014), 289-309.
- Moreno-Pérez, O., Esteva De Antonio, I. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). "Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad" *Endocrinol Nutr.* 59(6), (2012), 367-382.
- Morin, A., Michaud, J. "Self-awareness and the left inferior frontal gyrus: inner speech use during self-related processing". *Brain Res Bull* 74, (2007), 387–396.
- Nieder, T.O., Herff, M., Cerwenka, S., Preuss, W.F., Cohen-Kettenis, P.T., et al. "Age of onset and sexual orientation in transsexual males and females". *J. Sex. Med.* 8 (3), (2011), 783–791. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02142.x>
- Ossewaarde, L. "Neural mechanisms underlying changes in stress-sensitivity across the menstrual cycle".

- Psychoneuroendocrinology* 35, (2010), 47–55; Protopopescu, X., Pan, H., Altemus, M., Tuescher, O., Polanecsky, M., et al. "Orbitofrontal cortex activity related to emotional processing changes across the menstrual cycle". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, (2005), 16060–16065.
- Peper, J.S., van den Heuvel, M.P., Mandl, R.C., Hulshoff Pol, H.E., van Honk, J. "Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology* 36 (8), (2011) 1101–1113, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.05.004>
- Rametti, G., Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Junque, C., Segovia, S., et al. "White matter microstructure in female to male transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study". *J. Psychiatr. Res.* 45, (2011) 199–204; Rametti, G., Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Junque, C., Zubiare-Elorza, et al. "The microstructure of white matter in male to female transsexuals before crosssex hormonal treatment. A DTI study". *J. Psychiatr. Res.* 45, (2011) 949–954.
- Rametti, G., Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Junque, C., Zubiare-Elorza, L., Segovia, S., Guillamon, A. "Effects of androgenization on the white matter microstructure of female-to-male transsexuals. A diffusion tensor imaging study". *Psychoneuroendocrinology* 37 (8), (2012), 1261–1269, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.12.019>
- Rosenthal, S.M. "Approach to the Patient: Transgender Youth: Endocrine Considerations" *J Clin Endocrinol Metab.* 99, (2014), 4379–4389.
- Savic, I., Arver, S, Sex dimorphism of the brain in male-to-female transsexuals. *Cereb Cortex* 21, (2011), 2525–2533.
- Sehm, B., Schafer, A., Kipping, J., Margulies, D., Conde, V. et al. "Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation". *J Neurophysiol* 108, (2012), 3253–3263;
- Simon L., Koza'k L.R., Simon, V., Czobor, P., Unoka, Z., et al. "Regional Grey Matter Structure Differences between Transsexuals and Healthy Controls. A Voxel Based Morphometry Study". *PLoS ONE* 8(12): e83947, (2013). doi:10.1371/journal.pone.0083947; Kranz, G.S., Hahn, A., Kaufmann, U., Kublbock, M. Hummer, A., et al. "White Matter Microstructure in Transsexuals and Controls Investigated by Diffusion Tensor Imaging". *The Journal of Neuroscience*, 34 (46), (2014), 15466 –15475.
- Smith E. St., Jessica Junger, Birgit Derntl, Ute Habel, The transsexual brain – A review of findings on the neural of transsexualism basic. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 59 (2015) 251–266.
- Smith, M. K., Mathews, B. "Treatment for gender dysphoria in children: the new legal, ethical and clinical landscape". *MJA* 202 (2), (2015), 102-105. doi: 10.5694/mja14.00624.
- Taubert, M., Lohmann, G., Margulies, D.S., Villringer, A., Ragert, P, "Longterm effects of motor training on resting-state networks and underlying brain structure". *Neuroimage* 57, (2011), 1492–1498.
- Tomasi, D., Volkow, N.D. "Gender differences in brain functional connectivity density". *Hum Brain Mapp.*33(4) (2011) 849–860. doi: 10.1002/hbm.21252; Tomasi, D., Volkow, N.D. "Laterality patterns of brain functional connectivity: Gender effects". *Cereb Cortex* 22(6), (2012) 1455–1462.
- Zubiare-Elorza, L., Junque, C., Gómez-Gil, E., Guillamon, A., 2014. Effects of cross-sex hormone treatment on cortical thickness in transsexual individuals. *J. Sex. Med.* 11 (5), 1248–1261, <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12491>
- Zuo, X-N, Ehmke, R., Mennes, M., Imperati, D., Castellanos, et al. "Network Centrality in the Human Functional Connectome". *Cerebral Cortex* 22, (2012), 1862-1875. doi:10.1093/cercor/bhr269.