

BASES BIOLÓGICAS DE LA ASIMETRÍA CEREBRAL

M. RAMÍREZ SÁNCHEZ
Universidad del País Vasco

F. ALBA ARAGÚEZ
Universidad de Granada

Resumen

Se realiza una revisión de la literatura más significativa referente a la asimetría cerebral, tanto humana como animal, considerando ésta como una diferencia interhemisférica desde el punto de vista anatómico, funcional y bioquímico. Se describen las asimetrías anatómicas más evidentes del cerebro humano y animal, así como la clásica lateralización del lenguaje y de la actividad motora, las cuales dieron pie a la extensa investigación que se ha realizado hasta nuestros días en torno a la asimetría cerebral. Se discuten diversas hipótesis que intentan explicar el fundamento de algunas asimetrías, e igualmente se destacan las investigaciones sobre asimetrías neuroquímicas, realizadas con objeto de demostrar un sustrato bioquímico para las diferencias anatómo/funcionales existentes entre ambos hemisferios. Tales estudios han revelado sorprendentes modelos de asimetría cerebral que aportan datos adicionales y abren nuevas perspectivas para llegar a comprender el significado funcional de la lateralización cerebral.

Abstract

A review of the most significant literature regarding the human and animal brain asymmetry, is performed. This asymmetry is considered as an anatomical, functional and biochemical interhemispheric difference. The most evident anatomical asymmetries in human and animal brain are described. The classic language and motor lateralizations, which were the beginning of an extensive research about the brain asymmetry, are analysed. Several hypotheses which try to explain the basis of some asymmetries, are discussed. In addition, the research about neurochemical asymmetries, carried out in order to assess a biochemical substrate for anatomical and/or functional differences between both hemispheres, is highlighted as well. These studies reveal surprising patterns of brain asymmetry which display new data and open new prospects to understand the functional meaning of the brain lateralization.

Introducción

La asimetría cerebral, entendida como una diferencia anatómica, funcional o bioquímica entre ambos hemisferios cerebrales, es un fenómeno extensamente estudiado, sobre todo desde el punto de vista anatómico y funcional. Los ejemplos más significativos son los referentes al predominio funcional motor de un hemicuerpo sobre el otro, como es el caso de los diestros o zurdos, y el predominio de un hemicerebro sobre el otro en relación a las áreas que controlan el lenguaje. Fue en 1865 cuando Paul Broca demostró que las lesiones cerebrales produc-

toras de desórdenes del lenguaje estaban casi siempre localizadas en el hemisferio izquierdo. Desde entonces, y sobre todo durante los últimos treinta años, ha crecido rápidamente el interés por la dominancia unilateral para ciertas funciones cerebrales y hoy se considera que muchos comportamientos están básicamente sustentados por uno u otro lado del cerebro. El lenguaje, la dextralidad, el talento musical, la capacidad visuoespacial, la atención y la emoción son quizá las más conocidas actividades que han sido implicadas en el concepto de dominancia (asimetría) cerebral. Pero no sólo en el ser humano se han descrito asimetrías, sino que hay numero-

Los ejemplos que demuestran que, en determinados aspectos, el cerebro animal también está lateralizado (Myslobodsky, 1983).

Asimetrías anatómicas en humanos y animales

Las asimetrías anatómicas más ostensibles desde el punto de vista macroscópico fueron demostradas por Geschwind (1972) en la superficie superior del lóbulo temporal, detrás de la corteza auditiva, en el denominado plano temporal. De los 100 cerebros medidos *postmortem*, se encontró que 65 tenían un plano temporal más amplio en el hemisferio izquierdo que en el derecho, 11 un plano temporal más amplio en el derecho y los 24 restantes no mostraban diferencias. Tal asimetría también parece estar presente en el feto y en el recién nacido (Wada y cols., 1975). Puesto que el plano temporal se solapa con el área de Wernicke, una de las áreas mediadoras del lenguaje, es lógico suponer que esta asimetría anatómica pueda estar relacionada con la especialización del hemisferio izquierdo para tal función.

En correspondencia con lo anterior, la cisura de Silvio en la mayoría de los cerebros humanos es más larga y está más horizontalmente orientada en el lado izquierdo, mientras que en el lado derecho se inclina más hacia arriba. Tales hallazgos pueden observarse también en fetos y en fósiles humanos e incluso en los cerebros de los grandes monos (chimpancé, orangután y gorila) (Sherman y cols., 1982). Sin embargo, recientes evidencias conductuales sugieren que determinadas especies de monos (macacos) no muestran un consistente modelo de dominancia cerebral para las funciones asociadas a las regiones corticales: frontal, parietal y temporal, las cuales no demuestran en su estudio una clara asimetría anatómica (Heilbroner y Holloway, 1989).

A nivel subcortical merecen destacarse las asimetrías encontradas en los ventrículos cerebrales. El ventrículo lateral izquierdo suele ser más ancho y más largo que el derecho, y el asta occipital izquierda de tal ventrículo lateral suele ser más larga que la derecha. Curiosamente, tales hallazgos son más ostensibles en los individuos diestros que en los zurdos, los cuales, de forma general, muestran menos asimetrías anatómicas (LeMay, 1982).

Las técnicas radiológicas, particularmente la tomografía axial computerizada, han aportado nuevos datos y confirmado algunos de los previamente conocidos. Tal vez el hallazgo más interesante haya sido la presencia de un lóbulo occipital izquierdo más ancho que el derecho y un lóbulo frontal derecho más ancho que el izquierdo (Galaburda y cols., 1978). Tales diferencias son nuevamente más marcadas en los diestros que en los zurdos. Las diferencias ventriculares cerebrales han sido confirmadas tomográficamente y la angiografía ha corroborado las observaciones, realizadas mediante autopsias, sobre la longitud y configuración de la cisura de Silvio (LeMay y Culebras, 1972). Además, imágenes

obtenidas mediante resonancia magnética nuclear revelan asimetrías anatómicas de la demarcación sulcal del opérculo posterior en la corteza parietal, la cual está relacionada con la destreza manual de los sujetos normales. La demarcación sulcal derecha es mayor en la mayoría de los diestros. Sin embargo, es similar en los zurdos. Esta asimetría se corresponde directamente con el mayor plano temporal izquierdo anteriormente citado (Kertesz y cols., 1986).

Presumiblemente, las diferencias anatómicas previamente descritas tienen su correlato funcional. Una posibilidad es que las funciones de las áreas usualmente mayores en el lado derecho del cerebro sean diferentes de las de las áreas generalmente mayores en el izquierdo. Por ejemplo, un plano temporal izquierdo mayor podría indicar un grado significativo de capacidad verbal, mientras que si es mayor el lado derecho, podría indicar un alto grado de potencialidad musical. Alternativamente, pudiera suceder que áreas homólogas tengan funciones similares y que un área mayor en un lado indique que ese lado es dominante para una determinada función.

En 1981, Diamond y colaboradores estudiaron la asimetría morfológica cortical en ratas machos y hembras normales y en ratas hembras ovariectomizadas. Sus resultados indicaban qué regiones específicas de la corteza cerebral derecha del adulto joven de rata macho son más espesas que las correspondientes regiones del hemisferio izquierdo; las diferencias llegaron a alcanzar significación estadística en las áreas 17, 18a y 39 de Krieg. En contraste, en el adulto joven hembra, regiones concretas en la corteza izquierda tenían el mismo espesor que en la derecha; las diferencias, sin embargo, no eran estadísticamente significativas. Por otro lado, en el grupo de hembras ovariectomizadas al nacer, al llegar a adultas jóvenes, el modelo cortical izquierdo-derecho era similar al de los machos.

En 1984, Van Eden y colaboradores estudiaron el volumen de distintas subáreas de la corteza prefrontal de ratas durante el desarrollo, tanto en machos como en hembras, encontrando una asimetría de predominio izquierdo en el volumen de dos subáreas de la corteza prefrontal medial, y una asimetría de predominio derecho en el volumen de la corteza prefrontal orbital. Tales asimetrías cambian durante el desarrollo, indicando tasas diferentes de crecimiento para las diversas partes izquierdas y derechas de la corteza prefrontal. Galaburda y colaboradores (1986) han demostrado histológicamente que la corteza visual primaria de la rata presenta una asimetría en el volumen y que ésta refleja diferencias de lado en el número de neuronas. Finalmente, Heine y Galaburda (1986) han demostrado una asimetría en el volumen del bulbo olfatorio de ratas, siendo el derecho significativamente mayor que el izquierdo. Los autores especulan sobre la posibilidad de que esta asimetría esté relacionada con determinadas conductas espaciales y emocionales, en las que el hemisferio derecho es el dominante.

También se han observado asimetrías en verte-

brados inferiores tales como lampreas, anguilas, tritones y ranas (Robinson y cols., 1983).

Asimetría funcional en humanos

Lateralidad motora

El uso de la mano derecha con preferencia a la izquierda se considera una característica general de los seres humanos. Su incidencia se sitúa alrededor del 90 por 100 de las personas y multitud de evidencias indirectas sugieren que éste ha sido el caso desde la época prehistórica (Coren y Porac, 1977; Springer y Deutsch, 1981). Dado que las conexiones neuronales que gobiernan la motilidad se encuentran localizadas en el hemisferio contralateral al lado considerado, la lateralidad motora es el caso más evidente de asimetría funcional cerebral.

A pesar de la evidencia de la lateralización motora en el ser humano, las bases neuroanatómicas y neurofisiológicas son aún desconocidas. Sin embargo, se han llevado a cabo diversos intentos para asignarle una base anatómica a esta asimetría. Así, Yakovlev y Rakic (1966) estudiaron la decusación piramidal en 100 cerebros de fetos y recién nacidos. El tracto piramidal izquierdo cruzaba rostralmente al derecho, ocho veces más frecuentemente que lo que lo hacía el derecho sobre el izquierdo. Además, el tracto piramidal ventral derecho en la región cervical es mayor que el izquierdo. Estas mismas asimetrías del tracto piramidal también se encontraron en cerebros adultos (Kertesz y Geschwind, 1971; Yakovlev, 1972). Más allá de esta asimetría en el tracto piramidal, pocas son las evidencias para una base neuroanatómica de la lateralización motora.

El cuerpo estriado y el núcleo dentado son importantes en la función motora normal. Además, la implicación del cuerpo estriado se puede extender también al lenguaje. Existen evidencias clínicas que sugieren que los efectos de lesiones estriatales sobre el lenguaje pueden depender del hemisferio en el que ocurra la lesión (Damasio y cols., 1982). Diversos estudios sugieren que pueden existir asimetrías morfológicas en el cuerpo estriado y en el núcleo dentado, y que esas asimetrías pueden estar relacionadas con la lateralización funcional. Sinclair e Hightower (1954) observaron una asimetría entre el peso del estriado izquierdo y derecho de aproximadamente el 10 por 100. Jungklass y Orthner (1960) demostraron que el *pallidum* izquierdo era mayor que el derecho en una muestra de 37 cerebros normales. También Orthner y Sendler (1975) estudiaron el volumen del *pallidum* de 58 cerebros normales, encontrando que el izquierdo era significativamente mayor que el derecho.

En relación al núcleo dentado, Hopker (1951) observó que el volumen del núcleo dentado izquierdo era mayor que el derecho en una muestra de 27 cerebros humanos. Gavashelli (1962) también demostró que en 59 de 68 casos, el núcleo dentado izquierdo fue mayor que el derecho.

A pesar de estos trabajos, aún existe considerable controversia en el sentido de demostrar una base anatómica para la lateralización motora, ya que en 1985 Murphy estudió una posible asimetría en el volumen del cuerpo estriado y núcleo dentado, así como su relación con el sexo y la edad, en una muestra de 27 cerebros humanos, en un rango de edad de entre 281 días de gestación y 94 años de edad; demostró que ambos núcleos son probablemente simétricos en una población estándar y que esta simetría no depende de la edad o del sexo del individuo. Sin embargo, la muestra es relativamente pequeña y el rango de edad muy amplio como para poder ser concluyente.

Dos preguntas fundamentales en relación a la lateralidad motora permanecen aún sin respuesta definitiva. Primera: ¿cuál es la ventaja de ser diestro en relación a ser ambidextro?, y segunda: ¿por qué algunos individuos son zurdos? Se ha sugerido que el uso de las manos podría estar genéticamente determinado, e incluso que tal característica fuese debida a la acción de un solo gen con dos alelos diferentes, uno de los cuales sería dominante y estaría codificado para el uso manual derecho. Este modelo, sin embargo, no puede explicar el hecho de que el 54 por 100 de los hijos de ambos progenitores zurdos sean diestros, por lo que se han propuesto otros modelos genéticos más sofisticados (Annet, 1981).

Si la lateralidad motora estuviese sujeta a la influencia genética, se podría esperar que existiese cierta concordancia sobre todo entre gemelos monocigóticos, ya que poseen genes idénticos. Los hechos, sin embargo, no se adaptan a tal presunción. Los resultados de los estudios dedicados al uso manual (porcentaje de pares donde ambos mellizos son zurdos o diestros) no es mayor en los mellizos monocigóticos que en los dicigóticos. Más aún, aproximadamente el 25 por 100 del número total de pares de cada tipo son discordantes en cuanto al uso manual: en otras palabras, uno de cada cuatro pares de mellizos tiene un mellizo zurdo y otro diestro.

Por otro lado, Geschwind y Behand (1982) demostraron una elevada frecuencia de enfermedades inmunes, migraña y enfermedades del aprendizaje en individuos zurdos, así como en sus familiares. La frecuencia de estas condiciones se comparó entre sujetos diestros, tomados como control, y zurdos, en dos investigaciones separadas. En cada una de éstas encontraron una mayor frecuencia de enfermedades inmunes en zurdos que en diestros. El porcentaje de alteraciones en el aprendizaje fue también mayor en los zurdos, en las dos investigaciones. En el segundo estudio, la frecuencia de zurdos fue comparada entre pacientes con migraña o enfermedad inmune y una población control normal sin tales alteraciones. Se demostró un mayor porcentaje de zurdos entre los pacientes con migraña y *miastenia gravis* que en el grupo control. Basándose en la propuesta de que la testosterona retarda el crecimiento del hemisferio izquierdo intrauterino (Diamond y cols., 1981; Sandhu y cols., 1986), Geschwind y Behand tratan de explicar la mayor fre-

cuencia de zurdos en hombres sugiriendo que cuando los efectos de la testosterona sean más marcados (desarrollo fetal) y, por tanto, la migración neuronal pueda ser interferida en un mayor grado, resultarán (especialmente en hombres) anomalías en la formación del hemisferio izquierdo. Este tipo de efecto daría lugar a una mayor incidencia de trastornos del aprendizaje en chicos.

El daño del hemisferio izquierdo producido a temprana edad se ha propuesto también como factor originario de un cambio en el hemisferio del lenguaje, así como en la preferencia manual. Paul Bakan, por ejemplo, afirma que el desarrollo de la zurdez es fundamentalmente debido a acontecimientos pre o perinatales que conducen a hipoxias cerebrales, las cuales a su vez dan lugar a lesiones del sistema piramidal en la corteza motora izquierda (Bakan, 1978).

Además, en relación al predominio de una mano sobre la otra, recientemente se ha demostrado una asimetría en la transferencia de la habilidad adquirida mediante el entrenamiento, para una determinada tarea, con la mano izquierda o la derecha. Por ejemplo, para sujetos diestros, la mano izquierda se benefició más que la derecha del entrenamiento realizado con la mano opuesta (Parlow y Kinsbourne, 1989).

Lateralización del lenguaje

En la gran mayoría de las personas, quizá el 95 por 100, el lenguaje está representado primariamente en el hemisferio cerebral izquierdo, mientras que ciertas funciones no verbales parecen ser más bien controladas por el hemisferio derecho. Prácticamente, todo lo que sabemos sobre la organización de la función del lenguaje en el cerebro humano lo hemos aprendido gracias a condiciones anormales: daños en el cerebro, cirugía cerebral, estimulación eléctrica y efectos de drogas.

Una perturbación de lenguaje, como resultado de una lesión en el cerebro, recibe el nombre de afasia. Broca (1865) fue el primero en señalar que una lesión específica del cerebro, concretamente la tercera circunvolución frontal de la corteza cerebral, provoca una perturbación del lenguaje. Dicha zona recibe actualmente la denominación de área de Broca. Además, el autor especificó que eran las lesiones de la mitad izquierda del cerebro las que producían tales perturbaciones, y que la destrucción de las zonas equivalentes del lado derecho dejaba intacta la capacidad del habla. Sólo en raras ocasiones se producen alteraciones en el lenguaje como consecuencia de lesiones en el hemisferio derecho del cerebro. Un hecho interesante es que una persona con afasia de Broca (afasia motora), que quizá sólo puede pronunciar con dificultad como máximo una o dos palabras, puede ser capaz de cantar una melodía correctamente. Ésta es una prueba de que la afasia no es el resultado de una parálisis muscular. La afasia motora se caracteriza por producirse

un impedimento en la expresión del lenguaje más que en la comprensión del mismo.

En 1874, Carl Wernicke describió la denominada afasia sensorial, en la que el déficit reside en la comprensión, pero el paciente es capaz de hablar correctamente desde el punto de vista gramatical, aunque con errores en el significado de las palabras (parafrasis, neologismos). La afasia sensorial ocurre típicamente como consecuencia de lesiones de la parte posterosuperior del lóbulo temporal, conocida como área de Wernicke.

Está claro que la afasia es el resultado de lesiones del hemisferio izquierdo más que del derecho, y es razonable concluir que el lenguaje está mediado primariamente por el hemisferio izquierdo. Quedan dudas, sin embargo, de si el hemisferio derecho posee algún grado de participación en el lenguaje.

El estudio de pacientes que han sido sometidos a comisurotomía (tratando de paliar procesos epilépticos) ha proporcionado pruebas adicionales sobre la especialización hemisférica en general y sobre la dominancia del hemisferio izquierdo para el lenguaje en particular (Corballis, 1983). Curiosamente, dicha intervención no parece tener efecto sobre la conducta cotidiana de estos pacientes.

La escisión cerebral confirma dramáticamente que en la mayoría de las personas el control del lenguaje está localizado en el hemisferio izquierdo. El paciente no es capaz de identificar verbalmente figuras de objetos comunes proyectados en el campo visual izquierdo (que proyecta a su vez al hemisferio derecho), aunque la misma experiencia en el campo visual derecho (al hemisferio izquierdo) no presente ninguna dificultad. Del mismo modo, estos sujetos pueden nombrar objetos en contacto con la mano derecha, pero no con la izquierda (Gazzaniga y Sperry, 1967). No obstante, puede demostrarse que el hemisferio derecho es capaz de comprensión verbal, señalando correctamente, por ejemplo, un objeto con la mano izquierda cuando se proyectaba su nombre impreso en el campo visual izquierdo, tarea que en otros casos debe estar mediada por el hemisferio cerebral derecho.

Finalmente, la anestesia selectiva de un hemisferio cerebral (test de Wada) ha demostrado inequívocamente la lateralización izquierda del lenguaje. La inyección de amital sódico en la arteria carótida de un lado del cuerpo da lugar a una anestesia y parálisis del lado opuesto. Si la droga se inyecta del mismo lado del hemisferio que controla el habla, el paciente se muestra incapaz de hablar. Si es inyectada en el otro lado, puede responder a preguntas sin ninguna dificultad, aunque la droga esté inactivando la otra mitad del cerebro. Estos estudios han determinado que más del 95 por 100 de todos los diestros tienen el lenguaje controlado por el hemisferio izquierdo. La mayoría de los zurdos son también dependientes del hemisferio izquierdo para el habla (70 por 100). El 15 por 100 controla el habla en el hemisferio derecho, y el 15 por 100 restante muestra evidencias de control del habla en ambos hemisferios (Corballis, 1983).

Funciones no verbales del hemisferio izquierdo

El hemisferio izquierdo parece ser dominante para la representación del lenguaje y para la habilidad motora. Además, existen pruebas adicionales indicativas de que también está especializado en la producción y percepción de secuencias. Ciertas lesiones del hemisferio izquierdo pueden dar lugar a desórdenes conocidos como apraxias, las cuales consisten en la incapacidad de efectuar ciertos movimientos aprendidos a pesar de no existir parálisis o pérdida sensorial. Pueden ser consideradas como una ruptura en el programa o «memoria» de las secuencias motrices necesarias para efectuar algún acto básico. Los pacientes apráxicos, por ejemplo, pueden copiar posiciones estáticas, pero no secuencias de movimientos. Además, existen pruebas de que la mano derecha es más eficiente que la izquierda para ejecutar secuencias rítmicas, fenómeno que sucede tanto en diestros como en zurdos, sugiriendo que no es una simple manifestación de dextralidad *per se* (Springer y Deutsch, 1981).

Especializaciones del hemisferio derecho

A pesar de que durante un tiempo se consideró al hemisferio izquierdo como «dominante», existen multitud de evidencias de que el derecho también posee capacidades especiales. Lesiones del hemisferio derecho suelen ser las responsables de los síndromes conocidos con el nombre de «agnosias», que incluyen perturbaciones en el reconocimiento, discriminación y en la orientación espacial. La agnosia visual es la dificultad de reconocer objetos. Se han descrito muchas formas de agnosias visuales, incluso una agnosia para las caras (prosopagnosia). Proviene de un daño que involucra las regiones posteriores del hemisferio derecho, aunque los casos más severos son bilaterales.

Ciertos aspectos de la percepción musical también parecen estar controlados por el hemisferio derecho. Aunque en este sentido existen experiencias contradictorias, parece que el hemisferio derecho tiene ventaja en la percepción de la melodía, tono, timbre y armonía, mientras que el hemisferio izquierdo la tiene en la percepción del ritmo.

Probablemente, el caso más evidente de especialización del hemisferio derecho ha sido la observación de que pacientes con escisión cerebral llevan a cabo ciertas tareas manipulo-espaciales mucho mejor con la mano izquierda que con la derecha. Por ejemplo, si la tarea consiste en disponer varios bloques coloreados hasta formar un determinado diseño, la mano izquierda lo realiza fácilmente mientras que la derecha se muestra incapaz de ello, lo que indicaría una superioridad del hemisferio derecho en cuanto a capacidad visuoespacial.

Una curiosa manifestación de asimetría hemisférica en la representación espacial es el conocido

como «síndrome de negligencia», en el cual los pacientes con lesiones unilaterales cerebrales tienden a ignorar un lado del espacio. Los pacientes dejan de reconocer objetos a un lado de la línea media o rechazan vestir un lado de su cuerpo, o si se les pide que dibujen un reloj, sólo representan una mitad de él. Lo interesante de estos síntomas es que casi siempre afectan al lado izquierdo del cuerpo o del espacio visual, y son debidos a lesiones del hemisferio cerebral derecho (Springer y Deutsch, 1981).

Asimetría funcional en animales

Aunque siempre se sospecharon determinadas correlaciones funcionales para las asimetrías anatómicas previamente descubiertas, no fue hasta 1984 cuando Sherman y Galaburda aportaban datos que apoyaban dicha correlación. Estos autores hicieron crecer grupos de ratas machos y hembras en entornos pobres o ricos en estímulos. Una vez adultas estudiaron su actividad espontánea y el volumen neocortical. El tipo de experiencia temprana no tuvo efecto sobre la asimetría cortical, pero se observaron algunas diferencias sexuales. Así, el neocórtex derecho de los machos era mayor que el izquierdo. En general, las hembras no mostraban una asimetría significativa; sin embargo, cuando ésta estaba presente era en favor del lado izquierdo. Por otro lado, el grado de actividad espontánea de los animales adultos disminuía a medida que aumentaba la asimetría cortical (Sherman y Galaburda, 1984). En este mismo sentido, Denenberg y colaboradores (1978) investigaron la posibilidad de que los efectos de experiencias tempranas se distribuyeran de forma asimétrica en ambos hemisferios de la rata, concluyendo que, como ocurre en el ser humano, el hemisferio derecho de la rata participa fundamentalmente en conductas espaciales y emocionales. Por su parte, el hemisferio izquierdo de mamíferos y aves ha demostrado estar especializado para funciones comunicativas.

Asimetría en el control neural del canto en los pájaros

Una de las más conocidas asimetrías funcionales en animales es la que se establece en el control neural del canto en pájaros cantores. Nottebohm (1977) encontró que los canarios tienen una dominancia del nervio hipogloso izquierdo para el control del canto. La sección del nervio hipogloso izquierdo, pero no del derecho, hace que el pájaro deje de cantar. Los núcleos del cerebro anterior que controlan la siringe (estructura básica del sistema vocal de los pájaros) están también funcionalmente lateralizados. La lesión de estos núcleos en el hemisferio izquierdo inhibe el canto en mayor grado que las lesiones de las mismas estructuras en el hemisferio derecho.

Por otro lado, aun cuando existe una evidente asimetría funcional, no han sido encontradas diferencias morfológicas entre izquierda y derecha en el cerebro anterior del canario. Según Nottebohm (1981), la falta de una asimetría anatómica izquierda-derecha reflejaría la equipotencialidad de ambos hemisferios para adquirir el control del canto, ya que, después de la sección del nervio hipogloso izquierdo, pueden aprender un nuevo canto de complejidad normal bajo el control del nervio hipogloso derecho.

En el desarrollo de este tipo de asimetría funcional han sido implicadas interacciones neurohormonales, ya que se ha descrito que el control del canto en el canario macho es dependiente de testosterona: la siringe izquierda es más pesada y tiene un contenido mayor de acetilcolinesterasa que la derecha, diferencias que desaparecen en el macho castrado, o que pueden ser inducidas por administración de testosterona a canarios hembras (Flor-Henry, 1986).

Asimetría de la preferencia de giro en ratas

Un fenómeno de frecuente observación, desde hace mucho tiempo, es la rotación espontánea que presentan las ratas y ratones con lesión unilateral del sistema nigroestriatal. Tal rotación se realiza persistentemente hacia el mismo lado de la lesión (rotación ipsiversiva) (Glick, 1983). Los animales lesionados normalmente vuelven a recuperarse de esta tendencia espontánea a rotar. Sin embargo, la administración de anfetaminas y otros agonistas dopamínicos pueden restaurar la rotación ipsiversiva en estos animales. Se presume, por tanto, que la causa de tal rotación se debe a una pérdida del balance de la función nigroestriatal entre los dos lados del cerebro.

Se conoce además que los animales normales también rotan, aunque en menor grado, cuando se administran las mismas drogas que a los animales lesionados. Incluso se ha demostrado que las ratas normales, no tratadas, también rotan durante la noche (su fase circadiana más activa), y esta rotación se produce siempre en la misma dirección que la inducida por la administración de anfetaminas (Glick y cols., 1974).

El fenómeno de la rotación en animales normales es una indicación de la posible existencia de una asimetría intrínseca de la función del sistema nigroestriatal, que puede acentuarse tras la administración de determinadas drogas. Se ha encontrado que las concentraciones de dopamina en los dos núcleos estriados difieren alrededor de un 15 por 100 (Zimmerberg y cols., 1974).

Aunque aún no conocemos el significado fisiológico de los hallazgos previamente descritos, se ha señalado que las ratas que no manifiestan una clara tendencia de giro suelen ser hiperactivas, con dificultades para el aprendizaje e incapaces de distinguir la izquierda de la derecha (Zimmerberg y colaboradores, 1978). Por tanto, parece que tal ten-

dencia a la lateralización funciona como una referencia propioceptiva que permite al animal diferenciar movimientos hacia uno u otro lado del espacio.

Autoestimulación y asimetría cerebral

La dirección preferente de giro en ratas normales y la determinación en respuesta a la administración de anfetaminas está también relacionada con el umbral de autoestimulación cerebral, como lo demuestran los trabajos de Glick y cols. (1980). La autoestimulación cerebral consiste en la ejecución de una respuesta operacional por el animal de experimentación, encaminada a obtener una estimulación eléctrica de su propio cerebro, a través de electrodos implantados crónicamente. En la práctica, el animal presiona una palanca que cierra el circuito eléctrico que le proporciona el estímulo. Glick y colaboradores encontraron que el umbral de autoestimulación en hipotálamo lateral era más bajo en el lado contralateral a la dirección de la rotación. Los resultados indicaban que los procesos de recompensa en la rata estaban, de algún modo, lateralizados.

Por otro lado, es interesante señalar que la autoestimulación obtenida en hipocampo dorsal también se encuentra lateralizada en cuanto al umbral de sensibilidad, pero en este caso la asimetría no está relacionada con la dirección del giro de las ratas, sino con el lado estimulado. De 11 ratas estudiadas, 9 de ellas tenían un umbral más bajo de autoestimulación en hipocampo izquierdo que en derecho (Glick y cols., 1983). Teniendo en cuenta que sólo se usaron ratas hembras, se sugirió una comparación entre sexos. Glick y Badalamenti (1986) demostraron que el tipo de asimetría dependía también del sexo del animal: el hipotálamo contralateral a la dirección preferente de giro era el que presentaba un umbral de autoestimulación más bajo en las hembras, como se había descrito previamente. Sin embargo, el lado ipsilateral era el más sensible en los machos.

Asimetría neuroquímica

Parece evidente que las asimetrías anatómicas y funcionales deban poseer un sustrato bioquímico que las sustente. Sin embargo, la relación directa entre una asimetría funcional o anatómica y otra neuroquímica es un terreno aún especulativo, a pesar de existir ejemplos muy puntuales, como veremos más adelante.

Asimetrías neuroquímicas en humanos

Hansen y cols. (1972), en un intento de relacionar la lateralización del lenguaje con una determinada asimetría bioquímica, analizaron en las áreas del lenguaje de cerebros humanos (*postmortem*) los niveles de diversos aminoácidos y algunos oligopépti-

dos, pero no encontraron ninguna diferencia significativa entre ambos hemisferios.

Sin embargo, en 1978, Oke y colaboradores comunicaron que el contenido de noradrenalina estaba asimétricamente distribuido en los núcleos del tálamo.

En 1982, Glick y colaboradores, reanalizando los datos obtenidos por Rossor y colaboradores en 1980, demostraron que la dopamina y la colin-acetiltransferasa (ChAT) estaban lateralizadas en el Globus Pallidus. Del mismo modo, la ChAT, según Amaducci y cols. (1981), parece predominar en el lóbulo temporal izquierdo.

Asimetrías neuroquímicas en animales

Quizá la investigación más productiva, en el sentido de relacionar una asimetría neuroquímica con una función lateralizada, haya sido la referente al contenido de dopamina en el estriado, en relación a las preferencias de giro que manifiestan las ratas. Así, Zimmerberg y colaboradores en 1974 demostraron que los niveles de dopamina en el estriado eran significativamente mayores en el lado contralateral al que las ratas elegían en un pasadizo en T. Las concentraciones diferían en un 15 por 100, pero esta diferencia se incrementaba hasta un 25 por 100 cuando se les suministraban altas dosis de anfetaminas (Glick y cols., 1974). Para estos estudios y muchos otros ulteriores, se utilizó el modelo de rotación de roedores, el cual fue revisado por Shapiro y colaboradores en 1986. Consiste en que una rata con una lesión unilateral de la sustancia negra, producida con 6-hidroxi-dopamina (6OHDA) (un tóxico de neuronas dopaminérgicas), girará en círculo, en respuesta a diversas drogas, a partir del lado del estriado que contenga mayor cantidad de receptores dopaminérgicos activados. Como ya indicamos anteriormente, las ratas también rotan espontáneamente durante la noche, en la misma dirección en la que la anfetamina inducía durante el día. Las bases biológicas para esta conducta de rotación espontánea son desconocidas. Además, otros datos vinieron a sumarse a los previamente descritos. Así, mientras que la mayoría de las ratas hembra tienen mayor contenido dopaminérgico en el estriado contralateral al de la preferencia de giro, los machos no lo tienen. Las concentraciones de DOPAC (3,4-dihroxifenilalanina descarboxilasa) son mayores en el estriado ipsilateral de las hembras, mientras que no hay asimetrías de DOPAC en los machos. Los resultados anteriores sugieren que, aunque hay algún desacuerdo en relación a la conexión que hay entre la dirección de la rotación y la correspondiente asimetría dopaminérgica, parece claro que hay diferencias entre sexos que subyacen a la conducta de rotación.

Por otro lado, al igual que en humanos, Oke y colaboradores también encontraron, en 1980, una distribución asimétrica de noradrenalina en el tálamo de la rata.

También se demostró (Valdés y cols., 1981) que la captación de serotonina, noradrenalina y colina era mayor en sinaptosomas obtenidos del hipocampo derecho que la del izquierdo, en ratas con preferencia de giro hacia la izquierda. Posteriormente, en 1984, Rosen y colaboradores estudiaron bilateralmente los niveles de dopamina, serotonina y noradrenalina en corteza, estriado y núcleo *accumbens* de rata, demostrando que la dopamina era mayor en corteza y *accumbens* derecho, la noradrenalina en el estriado izquierdo y la serotonina en el estriado y *accumbens* izquierdo. Los autores discutían la posibilidad de relacionar estos datos con las preferencias de giro de las ratas.

Más recientemente, Barnéoud y colaboradores (1990) han estudiado la distribución cerebral de monoaminas en la corteza parietal, hipotálamo anterior, estriado y región bulboespinal de ratones diestros o zurdos. La lateralidad del ratón se determinó usando un test de preferencia en el uso de una u otra pata. Sin tener en cuenta la preferencia de uso de la pata, demuestran un mayor nivel de monoaminas en el lado derecho de la corteza parietal e hipotálamo anterior, pero no encuentran asimetría en el estriado o región bulboespinal.

Cuando consideraron la preferencia en el uso de la pata, observaron asimetrías sólo para catecolaminas (NA y DA) en hipotálamo anterior, corteza cerebral y región bulboespinal, pero no en el estriado. En el hipotálamo anterior, la actividad de las neuronas dopaminérgicas sólo demostró estar lateralizada en el grupo de las ratas zurdas.

En la región bulboespinal, la NA y DA demostraron ser mayores en el lado contralateral al de la pata preferente. Finalmente, demostraron que el grupo de ratas zurdas presentaba en ambos hemisferios menor nivel cortical de NA que el que presentaban las ratas diestras.

Los autores indican que estos resultados apoyan la idea de que el sistema dopaminérgico bulboespinal está relacionado con la dirección de la preferencia de giro. También sugieren que la lateralización en la distribución monoaminérgica aportada por ellos podría estar relacionada con alteraciones inmunes, conectando por tanto con la hipótesis de Geschwind y Behand (1982), previamente indicada. Otros autores (Hung y cols., 1982) han intentado buscar alguna asimetría en el contenido de neuropeptidos (Met-enkefalina y sustancia P) y sus respectivos receptores, en diversas zonas cerebrales, como la corteza, el estriado y el hipocampo. Sin embargo, los resultados fueron negativos. También estudiaron la distribución de receptores muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos y β -adrenérgicos, pero tampoco encontraron asimetría.

Mora y colaboradores, en 1984, tampoco pudieron demostrar una asimetría neuroquímica en el contenido de varios aminoácidos (alanina, glicina, treonina, serina, ácido gamma-aminobutírico [GABA], aspártico y glutámico) en seis regiones diferentes de la corteza de la rata. No obstante, los niveles de GABA parecen estar asimétricamente distribuidos en la sustancia negra, colículo superior, núcleo ac-

cumbens, caudado, tálamo y tegmento ventral (Starr y Kirpatrick, 1981).

Más recientemente, en contraste con los resultados de Mora y colaboradores de 1984, se ha demostrado que existe una asimetría en la distribución de receptores para GABA en corteza, hipocampo, estriado y tálamo, mostrando la mayoría de las áreas (excepto el tálamo) un predominio izquierdo (Guarneri y cols., 1988).

Un dato interesante más, a añadir a la larga lista de asimetrías neuroquímicas cerebrales, es el descrito por Ginobili y colaboradores en 1986. Estos autores demuestran una distribución asimétrica del contenido de diacilglicerol entre los hemisferios cerebrales. El hemisferio izquierdo contenía un 100 por 100 más que el derecho. Esta lateralización se incrementaba cuando se sometía a los animales a una despolarización por shock electroconvulsivo. Los autores especulan sobre una conexión con los fenómenos derivados de la unión del neurotransmisor con su receptor.

Actualmente se continúa intentando desvelar la razón última para la asimetría relacionada con la conducta de rotación de las ratas. En este sentido se ha estudiado el metabolismo cerebral de la dopamina ante determinadas condiciones experimentales, como es el caso de grupos de ratas con privación de comida, lo que altera la utilización de la DA en la corteza prefrontal e igualmente altera la conducta de rotación (Carlson y Glick, 1988). Estos mismos autores (Glick y Carlson, 1989) demostraron que la privación de agua también inducía a cambios regionales en el metabolismo de la DA y 5HT en el cerebro de la rata.

La intensa investigación a la que están siendo sometidos los neuropéptidos cerebrales ha desvelado algunas asimetrías relacionadas con su metabolismo, sugiriendo que las posibles funciones cerebrales en las que están implicados pudieran estar de alguna manera lateralizadas. En este sentido, se ha descrito que la actividad aminopeptidásica se encontraba lateralizada en regiones específicas cerebrales, como es el caso de la corteza frontal y el hipotálamo (Alba y cols., 1986, 1988; Ramírez y cols., 1990). A las enzimas proteolíticas, como es el caso de las aminopeptidasas, se les ha asignado un papel regulador de la actividad de determinados neuropéptidos (Bauer, 1982; McDonald y Barret, 1986), por lo cual, si esta actividad enzimática se encuentra asimétricamente distribuida, la función de los neuropéptidos hidrolizados por ella podría estar lateralizada en el mismo sentido.

Recientemente hemos demostrado una distribución asimétrica cerebral de la actividad proteolítica, condicionada por la hora del día en la que se sacrificaba al animal y se obtenía la muestra (Ramírez y cols., 1991). Hacia la mitad del período de luz se observaba un predominio en el hipotálamo izquierdo. Sin embargo, este predominio se manifestaba en forma opuesta en las horas de oscuridad. Aunque pueda parecer sorprendente esta circunstancia, hay algunos ejemplos en la literatura cuyos resultados confirman una asimetría dependiente de

la hora del día. Por ejemplo, se ha descrito una asimetría en el contenido de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo de la rata (Bakalkin, 1984). El sentido de esta asimetría dependía de la raza del animal: en ratas Wistar, predominaba la mitad derecha, mientras que en las Sprague-Dawley predominaba la izquierda. En las Wistar, el valor de la asimetría cambiaba a lo largo del día, siendo máximo por la mañana y casi inexistente por la tarde. Además, la castración unilateral de las ratas Wistar cambiaba la lateralización en el contenido de GnRH: la asimetría se mantuvo cuando se extirpó el testículo derecho, pero la extirpación del izquierdo dio lugar a una distribución simétrica de GnRH.

También se ha estudiado el contenido de GnRH en las dos mitades del hipotálamo mediobasal después de realizar una ovariectomía unilateral o bilateral (Gerendai y cols., 1978). En los animales control, el contenido de GnRH fue mayor en el lado derecho. La extirpación del ovario derecho induce un incremento en el contenido de GnRH en el hipotálamo derecho, mientras que la extirpación del ovario izquierdo aumentó la GnRH en el hipotálamo izquierdo. En contraste, la ovariectomía bilateral induce una reducción en el hipotálamo derecho. La observación de que la ovariectomía unilateral induce un incremento en el contenido de GnRH en el lado ipsilateral hipotalámico, según los autores, apoya la hipótesis de la existencia de una vía neural que conecta ovario e hipotálamo mediobasal (Gerendai y Racz, 1975; Gerendai y Halasz, 1976). Como ha indicado Bakalkin (1984), estos cambios implican la presencia de interacciones neuronales reguladoras, entre los testículos (y ovarios) izquierdo y derecho, y el hipotálamo contralateral. La asimetría existente en los animales intactos podría ser debida a la existencia de un mecanismo neuronal lateralizado, por el cual se controlan las funciones del testículo izquierdo y derecho. Además, el predominio izquierdo de GnRH en el hipotálamo de ratas Sprague-Dawley cambiaba a predominio derecho bajo los efectos de un estrés provocado por frío (Bakalkin, 1984).

Muy recientemente, Jones y colaboradores (1990) han determinado el contenido de NA, DA y 5HT en el diencefalo izquierdo y derecho de lagartos, y han demostrado que todos estos neurotransmisores predominan en el lado ipsilateral al del ovario en el cual se está produciendo la ovulación. El lagarto, al igual que el ser humano y otros primates, alterna la ovulación entre el ovario izquierdo y el derecho. Por tanto, los resultados de estos autores también sugieren una conexión entre una asimetría cerebral neuroquímica y una función periférica lateralizada. En el hipotálamo humano, sin tener en cuenta la hora del día, el contenido de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) demostró predominar en el lado izquierdo (Borson-Chazot, 1986). Sin embargo, no se ha demostrado aún una distribución asimétrica en el contenido de TRH del cerebro de rata.

Puesto que la actividad proteolítica probablemente refleje el estado funcional de su sustrato peptídico, la distribución y cambios observados en nuestro

laboratorio podrían estar implicados en un mecanismo particular de regulación tal como el que ha sido postulado por Bakalkin (1989). Este autor sugiere la existencia de un mecanismo específico lateralizado para una determinada regulación neurohormonal de la actividad neural y de otros procesos, en las mitades izquierda y derecha del cerebro. Dicho mecanismo podría incluir una lateralización de determinados neuropéptidos, de sus receptores, y, de acuerdo con nuestros resultados, probablemente también de las enzimas que los metabolizan. Bajo determinadas condiciones, el propuesto mecanismo se podría desequilibrar dando lugar a un cambio en el grado de lateralización, dependiendo de la hora del día (influencia de la luz) o de la acción de algún otro estímulo específico (estrés provocado por frío).

Por otro lado, un nuevo tipo de lateralización cerebral, inducida por la inyección de diversos neuropéptidos, ha sido descrito por Bakalkin (1989). Las asimetrías observadas por este autor incluyen: 1) una tendencia a la rotación en círculo de la rata, por inyección de somatostatina, GnRH, sustancia P o TRH; 2) una asimetría postural que resulta en una alteración del reflejo de flexión del miembro posterior izquierdo o derecho de la rata, por inyección de encefalinas o vasopresina, y 3) alteraciones asimétricas de los potenciales evocados en la corteza visual de la tortuga, inducidas por la inyección de encefalina.

Por ejemplo, la inyección en el espacio subaracnoideo (de la porción caudal de la médula espinal) de Leu-encefalina causa flexión del miembro posterior derecho de la rata. Sin embargo, la inyección de Met-encefalina flexiona el izquierdo. La inyección de naloxona (un antagonista opiáceo) previene estos efectos, lo que sugiere que los receptores opiáceos están implicados y, puesto que el lado de flexión depende del tipo de encefalina inyectada, probablemente la asimetría radique en una distribución igualmente lateralizada de los receptores.

Conclusión

Desde el momento que se constató que el cerebro humano estaba, en algunos aspectos, organizado de forma asimétrica, se le trató de asignar una base anatómica y neuroquímica para las manifestaciones funcionales lateralizadas. La abundante investigación llevada a cabo en este terreno no ha podido concluir aún en una explicación coherente. Por tanto, el significado teleológico de la asimetría cerebral, como concepto global, es aún desconocido. Sin embargo, podríamos especular en torno a la existencia de asimetrías permanentes en las que de alguna manera, y con algún fin hasta ahora desconocido, una determinada función evolutivamente se habría desarrollado más en un hemisferio que en el otro, como es el caso del lenguaje. Es posible, incluso, que determinadas funciones, aparentemente simétricas, en un cierto momento se procesen de forma asimétrica en respuesta a estímulos exógenos o en-

dógenos específicos. Funciones cerebrales que radican en ambos hemisferios podrían estar sujetas a un modo de operar universal consistente en inhibiciones recíprocas de centros homólogos. Numerosos procesos biológicos basan su regulación en un sistema de *feedback* inhibitorio. Esto podría explicar la existencia de algunas asimetrías neuroquímicas que se hacen evidentes bajo determinadas condiciones ambientales.

Referencias

- Alba, F., Ramírez, M., Iribar, C., Cantalejo, E. S. y Osorio, C. (1986). Asymmetrical distribution of aminopeptidase activity in the cortex of rat brain. *Brain Research*, 368, 158-160.
- Alba, F., Ramírez, M., Cantalejo, E. S. e Iribar, C. (1988). Aminopeptidase activity is asymmetrically distributed in selected zones of rat brain. *Life Science*, 43, 935-939.
- Amaducci, L., Sorbi, S., Albanese, A. y Gainotti, G. (1981). Cholineacetyltransferase (ChAT) differs in the right and left human temporal lobes. *Neurology*, 31, 799-805.
- Annett, M. (1981). The genetic of handedness. *Trends in Neurosciences*, 3, 256-258.
- Bakalkin, G. Ya., Tsivezov, V. V., Sjutkin, E. A., Veselova, S. P., Novikov, I. D. y Krivosheev, O. G. (1984). Lateralization of LH-RH in rat hypothalamus. *Brain Research*, 296, 361-364.
- Bakalkin, G. Ya. (1989). Neuropeptides induce directional asymmetry in brain and spinal cord: facts and hypotheses. *International Journal of Neuroscience*, 48, 105-124.
- Bakan, P. (1978). Why left-handedness? *Behavior Brain Science*, 2, 279-280.
- Barnéoud, P., Le Moal, M. y Neveu, P. J. (1990). Asymmetric distribution of brain monoamines in left and right-handed mice. *Brain Research*, 520, 317-321.
- Bauer, K. (1982). Role of proteolytic enzymes in neuropeptide metabolism. *INSERM*, 10, 475-494.
- Borson-Chazot, F., Jordan, D., Fevre-Montange, M., Kopp, N., Tourniaire, J., Rouzioux, J. M., Veisseire, M. y Mornex, R. (1986). TRH and LH-RH distribution in discrete nuclei of the human hypothalamus: evidence for a left prominence of TRH. *Brain Research*, 382, 433-436.
- Broca, P. (1865): Sur la faculté du langage articulé. *Bulletins et Mémoires de la Société D'Anthropologie de Paris*, 6, 377-393.
- Carlson, J. N. y Glick, S. D. (1988). Food deprivation alters dopamine utilization in the rat prefrontal cortex and asymmetrically alters amphetamine-induced rotational behavior. *Brain Research*, 454, 373-377.
- Corballis, M. C. (1983). *Human Laterality*. New York: Academic Press.
- Coren, S. y Porac, C. (1977). Fifty centuries of right handedness: the historical record. *Science*, 198, 631-632.
- Damasio, A., Damasio, H., Rizzo, M., Varney, N. y Gersh, F. (1982). Aphasia with nonhemorrhagic lesions in the basal ganglia and internal capsule. *Archives of Neurology*, 39, 15-20.
- Denenberg, V. H., Garbanati, J., Sherman, G., Yutzey, D. A. y Kaplan, R. (1978). Infantile stimulation induces brain lateralization in rats. *Science*, 201, 1150-1151.
- Diamond, M. C., Dowling, G. A. y Johnson, R. E. (1981). Morphologic cerebral cortical asymmetry in male and female rats. *Experimental Neurology*, 71, 261-268.
- Flor-Henry, P. (1986). Observations, reflections and speculations on the cerebral determinations of mood and on the bilaterally asymmetrical distributions of the major

- neurotransmitter systems. *Acta Neurológica Scandinavica*, 74 (Suppl. 109), 75-89.
- Galaburda, A. M., LeMay, M., Kemper, T. L. y Geschwind, N. (1978). Rightleft asymmetries in the brain. *Science*, 119, 852-856.
- Galaburda, A. M., Aboitiz, F., Rosen, G. D. y Sherman, G. F. (1986). Histological asymmetry in the primary visual cortex of the rat: implications for mechanisms of cerebral asymmetry. *Cortex*, 22, 151-160.
- Gavashelli, O. A. (1962). The anatomy of the dentate nucleus of the cerebellum in man. En V. N. Ternovskii (Ed.). *Some Aspects of Neuroanatomy*. New York: Consultants Bureau, 24-29.
- Gazzaniga, M. S. y Sperry, R. N. (1967). Language after section of the cerebral commissures. *Brain*, 90, 131-148.
- Gerendai, I. y Racz, K. (1975). Significant differences in the RNA-synthesizing activity between the two sides of the hypothalamic arcuate nucleus following unilateral orchidectomy. *Acta Biologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 26, 229-231.
- Gerendai, I. y Halasz, B. (1976). Hemigonadectomy-induced changes in the protein-synthesizing activity of the rat hypothalamic arcuate nucleus. *Neuroendocrinology*, 21, 331-337.
- Gerendai, I., Rotsztejn, W., Marchetti, B., Kordon, C. y Scapagnini, V. (1978). Unilateral ovariectomy-induced luteinizing hormone-releasing hormone content changes in the two halves of the mediobasal hypothalamus. *Neuroscience Letters*, 9, 333-336.
- Geschwind N. (1972). Language and the brain. *Scientific American*, 226, 76-83.
- Geschwind, N. y Behand, P. (1982). Left-handedness: association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. *Proceeding of the National Academy of Sciences, USA*, 79, 5097-5100.
- Ginóbili de Martínez, M. S., Rodríguez de Turco, E. B. y Barrantes, F. J. (1986). Asymmetry of diacylglycerol metabolism in rat cerebral hemispheres. *Journal of Neurochemistry*, 46, 1382-1386.
- Glick, S. D., Jerussi, T. P., Waters, D. H. y Green, J. P. (1974). Amphetamine-induced changes in striatal dopamine and acetylcholine levels and relationship to rotation (circling behavior) in rats. *Biochemical Pharmacology*, 23, 3223-3225.
- Glick, S. D., Weaver, L. M. y Meibach, R. C. (1980). Lateralization of reward in rats: differences in reinforcing thresholds. *Science*, 207, 1093-1095.
- Glick, S. D., Ross, D. A. y Hough, L. B. (1982). Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. *Brain Research*, 234, 53-63.
- Glick, S. D. (1983). Cerebral lateralization in the rat and tentative extrapolations to man. En M. S. Myslobodsky (Ed.), *Hemisyndromes. Psychobiology. Neurology. Psychiatry*. New York: Academic Press, 7-23.
- Glick, S. D. y Badalamenti, J. I. (1986). Sex difference in reward asymmetry and effects of cocaine. *Neuropharmacology*, 25, 633-637.
- Glick, S. D. y Carlson, J. N. (1989). Regional changes in brain dopamine and serotonin metabolism induced by conditioned circling in rats: effects of water deprivation, learning and individual differences in asymmetry. *Brain Research*, 504, 231-237.
- Guarneri, P., Guarneri, R., La Bella, V., Scondotto, S., Scoppa, F. y Piccoli, F. (1988). Lateral differences in GABA binding sites in rat brain. *Neurochemical Research*, 13, 209-211.
- Hansen, S., Perry, T. L. y Wada, J. A. (1972). Aminoacid analysis of speech areas in human brain; absence of left-right asymmetry. *Brain Research*, 45, 318-320.
- Heilbronner, P. L. y Holloway, R. L. (1989). Anatomical brain asymmetry in monkeys: frontal, temporo parietal, and limbic cortex in Macaca. *American Journal of Physical Anthropology*, 80, 203-211.
- Heine, O. y Galaburda, A. M. (1986). Olfactory asymmetry in the rat brain. *Experimental Neurology*, 91, 392-398.
- Hopker, W. (1951). Das altern des nucleus dentatus. *Zeitschrift für Altersforsch.*, 5, 256-277.
- Hung, C. R., Hong, J. S. y Bondy, S. C. (1982). Lack of asymmetrical distribution of receptor binding sites of naturally active peptides within rat brain. *Neuroscience*, 7, 2295-2298.
- Jones, R. E., Desan, P. H., López, K. H. y Austin, H. B. (1990). Asymmetry in diencephalic monoamine metabolism is related to side of ovulation in a reptile. *Brain Research*, 506, 187-191.
- Jungklass, E. K. y Orthner, H. (1960). Über quantitative beziehungen in stammhirn. *Deutsche Zeitschrift für Neuroheilkunde*, 181, 62-70.
- Kertesz, A. y Geschwind, N. (1971). Patterns of pyramidal decussation and their relationship to handedness. *Archives of Neurology*, 24, 326-332.
- Kertesz, A., Black, S. E., Polk, M. y Howell, J. (1986). Cerebral asymmetries on magnetic resonance imaging. *Cortex*, 22, 117-127.
- LeMay, M. y Culebras, A. (1972). Human brain. Morphological differences in the hemispheres demonstrable by carotid arteriography. *New England Journal of Medicine*, 278, 168-170.
- LeMay, M. (1992). Morphological aspects of the human brain asymmetry. An evolutionary perspective. *Trends in Neurosciences*, 5, 273-275.
- McDonald, J. K. y Barret, A. J. (1986). *Mammalian proteases*. London: Academic Press.
- Mora, F., Peinado, J. M. y Myers, R. D. (1984). Symmetrical distribution of aminoacid neurotransmitters in the right and left cerebral cortex of the rat. *Neurochemical Research*, 9, 15-20.
- Murphy, G. M. Jr. (1985). The human corpus striatum and dentate nucleus: Volumetric analysis for hemispheric asymmetries, sex differences and aging changes. *Experimental Neurology*, 89, 134-145.
- Myslobodsky, M. S. (Ed.) (1983). *Hemisyndromes. Psychobiology. Neurology. Psychiatry*. New York: Academic Press.
- Nottebohm, F. (1977). Asymmetries in neural control of vocalization in the canary. En S. Harnad, R. W. Doty, L. Goldstein, J. Jaynes y G. Krauthamer (Eds.), *Lateralization in the Nervous System*. New York: Academic Press.
- Nottebohm, F. (1981). Laterality seasons and space govern the learning of a enctor skill. *Trends in Neurosciences*, 4, 104-106.
- Oke, A., Keller, R., Mefford, I. y Adams, R. N. (1978). Lateralization of norepinephrine in human thalamus. *Science*, 200, 1411-1413.
- Oke, A., Lewis, R. y Adams, R. N. (1980). Hemispheric asymmetry of norepinephrine distribution in rat thalamus. *Brain Research*, 188, 269-272.
- Orthner, H. y Sender, W. (1975). Planimetrische volumetrie an menschlichen gehirnen. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 43, 191-209.
- Parlow, S. E. y Kinsbourne, M. (1989). Asymmetrical transfer of training between hands: implications for interhemispheric communication in normal brain. *Brain and Cognition*, 11, 98-113.
- Ramirez, M., Iribar, C., Gil, M. T., García, J. R. y Alba, F. (1990). Estudio interhemisférico de actividad de aminopeptidasas, lactato deshidrogenasa y glutamato oxalacetato transaminasa en cerebro en rata. *Archivos de Neurobiología*, 53, 119-124.
- Ramirez, M., Arechaga, G., Sánchez, B., García, S., Lardeilli, P., Venzon, D. y Gandarias, J. M. (1991). Diurnal

- rhythm and asymmetrical distribution of aminopeptidase activity in rat hypothalamus. *Hormone and Metabolic Research* (en prensa).
- Robinson, T. E., Becker, J. B. y Camp., D. M. (1983). Sex differences in behavioral and brain asymmetries. En M. S. Myslobodsky (Ed.), *Hemisyndromes. Psychobiology, Neurology, Psychiatry*. New York: Academic Press.
- Rosen, G. D., Finklestein, S., Stoll, A. L., Yutzey, D. A. y Denenberg, H. (1984). Neurochemical asymmetries in the albino rat's cortex, striatum and nucleus accumbens. *Life Sciences*, 34, 1134-1148.
- Rossor, M., Garrett, N. e Iversen, L. (1980). No evidence for lateral asymmetry of neurotransmitters in post-mortem human brain. *Journal of Neurochemistry*, 35, 743-745.
- Sandhu, S., Cook, P. y Diamond, M. C. (1986). Rat cerebral cortical strogen receptors male-female, right-left. *Experimental Neurology*, 92, 186-196.
- Shapiro, R. M., Glick, S. D. y Hough, L. B. (1986). Striatal dopamine uptake asymmetries and rotational behavior in unlesioned rats: revising the model? *Psychopharmacology*, 89, 25-30.
- Sherman, G. F., Galaburda, A. M. y Geschwind, N. (1982). Neuroanatomical asymmetries in non-human species. *Trends in Neurosciences*, 5, 429-431.
- Sherman, G. F. y Galaburda, A. M. (1984). Neocortical asymmetry and openfield behavior in the rat. *Experimental Neurology*, 86, 473-482.
- Sinclair, J. y Hightower, N. (1954). Handedness and the corpus striatum. *Texas Journal of Science*, 6, 215-226.
- Springer, S. P. y Deutsch, G. (1981). *Left Brain, Right Brain*. San Francisco: W. H. Freeman and Co.
- Starr, M. S. y Kilpatrick, C. (1981). Bilateral asymmetry in brain GABA function? *Neuroscience Letters*, 25, 167-172.
- Valdés, J. J., Mactutus, C. F., Cory, R. N. y Cameron, W. R. (1981). Lateralización of norepinephrine, serotonine and choline uptake into hippocampal synaptosomes of sinistral rats. *Physiology & Behavior*, 27, 381-383.
- Van Eden, C. G., Cydings, H. B. M. y Van Peli, J. (1984). Sex difference and left-right asymmetries in the prefrontal cortex during postnatal development in the rat. *Developmental Brain Research*, 12, 146-153.
- Wada, J. A., Clark, R. y Hamm, A. (1975). Cerebral hemispheric asymmetry in humans. *Archives of Neurology*, 32, 239-246.
- Wernicke, C. (1984). *Der aphasische symptom complex eine psychologische studie and anatomischer basis*. Breslan, Poland: Cohn and Wiegert.
- Yakovlev, P. I. y Rakik, P. (1966). Patterns of decussation of bulbar pyramids and distribution of pyramidal tracts on the two sides of the spinal cord. *Transactions of the American Neurological Association*, 91, 366-367.
- Yakovlev, P. I. (1972). A proposed definition of the limbic system. En C. Hockman (Ed.), *Limbic System Mechanisms and Autonomic Function*. Springfield, IL: Thomas.
- Zimmerberg, B., Glick, S. D. y Jerussi, T. P. (1974). Neurochemical correlate of a spatial preference in rats. *Science*, 185, 623-625.
- Zimmerberg, B., Strumpf, A. J. y Glick, S. D. (1978). Cerebral asymmetry and left-right discrimination. *Brain Research*, 140, 194-196.