



## **Circuitos neuronales paralelos y lateralidad: aproximación experimental a los mecanismos fisiológicos de las decisiones preferenciales (1).**

**Alvarez E. O., Banzan A. M., Abrego V. A.**

**Área de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo e IMBECU-CONICET, CC.33. Mendoza. Argentina.**

**Palabras clave:** lateralidad, asimetría, circuitos neurales, preferencia.

**Key words:** laterality, brain asymmetry, neural circuits, preference.

(1) El presente artículo es parte de una conferencia presentada en el Centro de Primates, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Instituto de Biología, Universidad de Brasilia, Brasil, Junio de 2006.

### **Resumen**

Lateralidad es una propiedad descripta bastante tiempo atrás por Broca y Wernicke para referirse a la ubicación preferencial en un hemisferio de los circuitos nerviosos que procesan el habla en el cerebro de los seres humanos. Con el paso de los años, el concepto se amplió a otras funciones que mostraron localización preferencial en el sistema nervioso. Evidencias experimentales han permitido comprender que la lateralización es un fenómeno más general y está presente en otras especies menos desarrolladas que el hombre. En la presente discusión se enfoca este problema desde una perspectiva evolutiva y se analiza su significado con la integración de evidencias obtenidas en nuestro laboratorio.

### **Abstract**

Laterality was first mentioned by Broca and Wernicke regarding the propriety of human beings whereby word and speaking brain functions appeared to be localized in one brain hemisphere. In time some other brain-dependent functions were found to be lateralized as well, showing the evidence that lateralization is a more general phenomenon. In the present review this problem is discussed under an evolutionary point of view, integrating evidence obtained in our laboratory in order to propose a more general model about this particular macro-function of the brain.

### **Introducción**

Durante la evolución, a medida que los seres vivos interactúan con el entorno, la capacidad de reaccionar mediante estrategias exitosas a los cambios, se convirtió en una fuerza que influenció la permanencia del sistema en el tiempo. Los sistemas vivientes tienen forma, volumen y una determinada masa, que finalmente el propio organismo debe considerar para producir respuestas apropiadas cuando, por ejemplo, es necesario desplazarse para evitar una amenaza o aproximarse a un estímulo incentivante. Este tipo de estrategias conforman las pautas conductuales que actúan en el enfrentamiento. Por otro lado, dependiendo de las características anatómicas propias del organismo, en la evolución se desarrollaron conductas preferenciales en el uso de estructuras propias, como brazos, patas, apéndices o manos que le dieron al sistema mayor eficiencia (lateralidad); por ejemplo, el uso de la mano pa-

ra manejar las herramientas en el caso del hombre. Tiempo atrás se pensaba que estas propiedades, las conductas de enfrentamiento y las preferenciales, eran características exclusivas del hombre. Más aún, se pensaba que eran independientes entre sí y presumiblemente obedecían a un control cerebral diferente. En este artículo, desde un punto de vista morfofuncional y neurocientífico, se pretenderá analizar y proponer que estos mecanismos podrían responder a un control básico único, discutiendo algunas posibles estructuras nerviosas que podrían estar involucradas, así como el papel de la histamina como neurotransmisor.

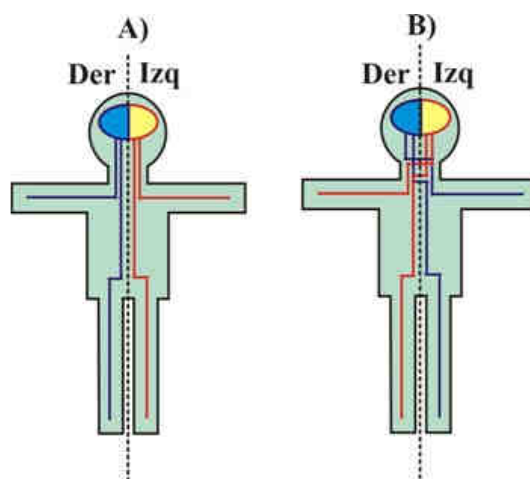
**La existencia de un plano de simetría:** Tomando en cuenta los aspectos morfológicos, en la mayoría de los animales complejos se puede describir un eje de simetría. Este eje, en realidad un plano virtual, se extiende a lo largo de la dimensión antero-posterior. Esta dirección no es un capricho de conveniencia teórica ya que en los Platelmintos aparece un sentido rostro-caudal por la presencia de un tubo digestivo que es unidireccional, por lo tanto transforma al animal en una entidad "polarizada" (1). Este eje genera dos hemiespacios, uno "izquierdo" y otro "derecho". La generación y coordinación de la actividad motora apropiada desde uno u otro lado del sistema ha sido un desafío y ha influenciado la evolución de los seres vivos complejos. Para un animal que se mueve, técnicamente lo hace en un ambiente tridimensional. Por lo tanto, aparecen en juego aspectos o dimensiones que con respecto al cuerpo del sistema, se pueden describir como "arriba", "abajo", "izquierda" y "derecha". Para un ser vivo que se desplaza en la tierra, el contacto con el suelo le ahorra una dimensión. Así, su atención queda concentrada en las restantes. Si una amenaza (un depredador, por ejemplo) se le acerca por la izquierda, el animal debería responder con una conducta de escape en dirección opuesta (lo habitual) o recurrir al enfrentamiento (lo menos frecuente). Para las aves y los peces que tienen todas las dimensiones como frentes posibles de interacción, las conductas de enfrentamiento son más complicadas. En los sistemas biológicos más desarrollados, la especialización de grupos celulares en una entidad unitaria, el cerebro, contribuyó enormemente a la supervivencia del sistema en el tiempo. La "centralización" del análisis y comando del movimiento del sistema permitió aumentar la eficiencia de interacción. A pesar que los detalles de la evolución del cerebro en la escala evolutiva son inciertos, una inspección al reino animal en la actualidad permite sugerir una posible vía de complejidad creciente para éste. En sistemas primitivos simples como el caso de los Coelenterados, es posible reconocer grupos de células nerviosas dispersas homogéneamente en el cuerpo del animal, que pueden interpretarse como "cerebro primitivo" (1). Este tipo de sistemas poseen lo que podría llamarse "cerebro difuso". A pesar que en los gusanos planos, este cerebro difuso aparece más organizado, aún conserva la esencia de los sistemas más primitivos o menos desarrollados. Cuando el cuerpo de los animales cambia la figura geométrica de la esfera a la un cuerpo elipsoidal que se desplaza en un medio tridimensional, surge un desafío para la organización del movimiento en el cerebro. Dependiendo si el sistema se mueve en la tierra o en el aire, la dimensión izquierda, derecha, arriba y abajo, obligan al cerebro a una coordinación más eficiente. Cuando en la escala evolutiva el cerebro se divide en dos, como se observa actualmente a partir de los artrópodos en los invertebrados (1), el eje de simetría del animal se convierte en un factor importante. Aún cuando hay dos cerebros, uno "izquierdo" y el otro "derecho", toda la evidencia experimental sugiere fuertemente que el sistema funciona como si fuera uno. Por esta razón, cada cerebro también se le llama "hemisferio", calificativo que insiste en la propiedad unitaria del cerebro. A pesar de esto, en calificados casos de la patología humana donde existe disfunción o pérdida de la comunicación entre los "hemisferios", los pacientes muestran claros indicios de tener dos cerebros independientes (2-4).

En principio, se podrían concebir dos maneras de controlar el sistema mecano-motor en individuos portadores de "dos cerebros". Definiendo un eje de simetría central, habría una regulación "axisimétrica ipsilateral" y otra "axisimétrica contra-

lateral" (Fig. 1). En otras palabras, en la primera el cerebro izquierdo controlaría el lado izquierdo del animal, el cerebro derecho, el lado derecho; en la segunda, el cerebro izquierdo controla el lado derecho y el cerebro derecho, el lado izquierdo. En los sistemas biológicos complejos estudiados hasta ahora, ambas regulaciones están presentes (5, 6). A primera vista, parecería que la regulación axisimétrica ipsilateral es la más simple, lógica y conveniente. Sin embargo, la regulación axisimétrica contralateral parece ser más común (5, 6). Nadie sabe con certeza por qué esta forma de control sobre la actividad motora es más prevalente en los sistemas biológicos complejos, así como cuáles fueron los determinantes naturales que en la evolución de los seres vivos hizo más popular este último tipo de regulación.

**Figura 1. Presencia de un eje axisimétrico en un organismo.**

*Un organismo complejo puede dividirse mediante un eje rostro-caudal virtual que genera 2 hemi-espacios: izquierdo y derecho. Cuando el cerebro se organiza en dos hemisferios, el control de la parte sistémica puede en principio realizarse por proyección ipsilateral (A) o contralateral (B).*



**La especialización cerebral:**

Una complejidad adicional que surge en un organismo que se vale de una regulación predominantemente axisimétrica contralateral es el desarrollo de una especialización distintiva de un grupo neuronal en uno de los hemisferios. Las evidencias más documentadas y todavía tema de intensa investigación, son los circuitos neuronales de la comprensión y génesis del habla en la corteza parietal en el hombre (7-11). Dos términos en relación con este tema han aparecido en la literatura y ameritan una aclaración: Asimetría y Lateralidad. La Asimetría se refiere a la densidad celular e involucra una diferencia en masa o volumen en las estructuras pareadas (10, 12, 13). La Lateralidad, en cambio se refiere a las propiedades funcionales de las estructuras pareadas y habla de una especialización de función en los circuitos neuronales paralelos (14-16). Algunos autores también se refieren a la lateralidad como "asimetría funcional". Sin embargo, nos parece que reservar el término de "asimetría" a los aspectos volumétricos y el de "lateralidad" a los funcionales ayuda a evitar confusiones. Muchos investigadores se han interesado en este particular fenómeno y han planteado que el caso del lenguaje podría ser tan sólo uno de los muchos mecanismos de lateralidad presentes en el cerebro (17, 18). Asimetría y Lateralidad plantean también incógnitas de tipo evolutivo, pues no se sabe si en la evolución la asimetría fue una consecuencia de la lateralización o viceversa. La asimetría tardó un tiempo en la comunidad científica para ser aceptada, posiblemente porque la comparación entre los dos hemisferios cerebrales no evidenciaba diferencias físicas muy notorias. Con el progreso de diferentes técnicas la situación actualmente cambió de una manera radical y hay bastante evidencias que el hemisferio izquierdo difiere asimétricamente del derecho (13, 12, 10, 19). Más aún, se ha descrito que la asimetría cerebral tiene fuertes componentes genéticos con expresión diferencial de genes entre los dos hemisferios (20). Por lo tanto, asimetría y lateralidad, son propiedades reconocidas y propias para el cerebro. Desde el punto evolutivo, la lateralización, estrechamente ligada a la asimetría, representa claras ventajas para un sistema biológico. La disponibilidad de estructuras pareadas loca-

lizadas en ambos hemisferios cerebrales, con circuitos neurales similares, donde cada conjunto de circuitos nerviosos aporta un proceso complementario para la función, se concibe como una "unidad" mucho más sofisticada y eficiente para generar las pautas conductuales de enfrentamiento del organismo.

### **Lateralidad y asimetría: propiedades generales de los sistemas biológicos complejos.**

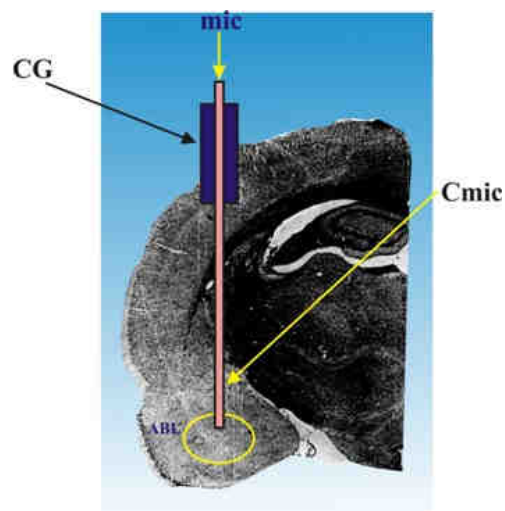
En lateralidad, desde hace bastante tiempo, los investigadores se han interesado en otra propiedad en el hombre más obvia que la localización de la comprensión y génesis del lenguaje en el cerebro: el uso preferencial de la mano. Aún cuando todavía se discute si el uso de la mano es un fenómeno restringido e influenciado por la sociedad (21), hay muchas evidencias que permiten sospechar un fuerte respaldo genético (22-29). Inclusive, hasta hace muy poco se pensaba que esta propiedad era un atributo exclusivo del hombre. Sin embargo, los hallazgos de lateralidad en el uso de la mano o en apéndices "simil-mano" en organismos no humanos, por un lado dejó en claro la continuidad evolutiva de las funciones cerebrales en la escala animal y por otro, abrió la puerta para la experimentación de estas propiedades en animales (30-34). El uso de "modelos animales" puede arrojar importante información para entender la neurofunción de la lateralidad en la especie humana.

### **Neuroanatomía y neuroquímica de la lateralidad:**

En nuestro laboratorio se han estado estudiando algunos aspectos neuroanatómicos de lateralidad en determinadas conductas de enfrentamiento en la rata y el probable papel de la histamina como neurotransmisor modulador. Haciendo uso de la técnica de estimulación química trans-sináptica (Fig. 2), es posible alterar el funcionamiento basal de las neuronas de ciertos núcleos en forma selectiva y verificar si la función experimenta cambios diferenciales. Una estructura cerebral que se está investigando y es de interés es la amígdala baso-lateral (ABL). Este circuito nervioso es parte del complejo amigdalóideo que se encuentra ubicado en ambos hemisferios lateralmente, por debajo del plano horizontal medio longitudinal y cerca de la línea media que separa los hemisferios cerebrales (Fig. 2). El núcleo ABL es un circuito neural que se piensa comprometido en el análisis e integración funcional de los estímulos con valor emocional para el animal y en el llamado "aprendizaje por miedo condicionado" (35-38).

#### **Figura 2. Técnica de estimulación química trans-sináptica.**

*En la técnica de estimulación química trans-sináptica, se administran drogas o neurotransmisores a través de una cánula guía (CG), insertando una delgada cánula de microinyección (Cmic) que llega directo a la zona cerebral (círculo amarillo), mientras el animal está bajo anestesia etérea. La inyección se realiza en volúmenes pequeños (1 µl) y en "pulsos" que toman 20-30 seg. En el esquema, el círculo amarillo señala la ubicación del núcleo amígdalo-baso-lateral del complejo de la amígdala y la imagen corresponde a un corte coronario del cerebro de la rata.*

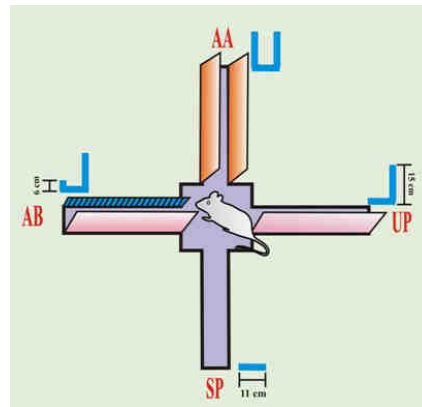


Una conducta de enfrentamiento bastante típica en la rata es la exploración inducida por un ambiente desconocido. Dependiendo de las características del ambiente

novedoso, el animal puede o no entrar en un "conflicto" en la exploración. Si el entorno representa algún riesgo potencial para la rata, el temor a la exploración se debate con la motivación exploratoria. Este conflicto interno es resuelto finalmente por la decisión de explorar o no. A la actividad exploratoria en estas condiciones se la conoce como "exploración conflictiva" y los entornos que la inducen, son llamados "ambientes conflictivos" (39-41). En nuestro laboratorio se desarrolló un modelo de estos ambientes conflictivos a partir de la modificación del clásico laberinto en cruz para estudiar emocionalidad. En este modelo, el Laberinto en Cruz Elevado Asimétrico, los 4 brazos dispuestos en 90° entre sí, difieren en características geométricas por la ausencia o presencia de paredes (Fig. 3). De esta manera, los brazos ofrecen estímulos graduados del factor "incentivo/temor" para los animales que lo exploran (39, 41).

**Figura 3. Esquema del Laberinto en Cruz Elevado Asimétrico (LCEA).**

El Laberinto en Cruz Elevado Asimétrico es un dispositivo de cuatro brazos con distintas características geométricas (presencia o ausencia de paredes) con una plataforma central donde inicialmente se coloca a la rata. El aparato está a 60 cm del suelo. Una vez en el laberinto, el animal explora libremente cualquiera de los brazos. SP= sin paredes, UP= una pared, AB= una pared alta y una baja, AA= dos paredes altas. (de la referencia 39).

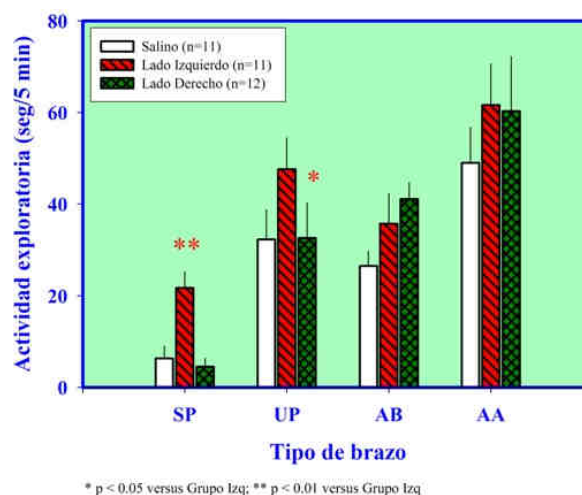


Cuando en condiciones experimentales se inactiva la ABL izquierda o la derecha mediante una inyección localizada de lidocaína, la exploración de los brazos más conflictivos ("Sin Pared" y "Una Pared") se afecta diferencialmente (46). La respuesta exploratoria en estos brazos es mayor en aquellos animales donde se ha inactivado la ABL izquierda (Fig 4, 46).

**Figura 4. Exploración en el LCEA en animales implantados en la amígdala baso-lateral e inyectados con lidocaína.**

Los animales fueron microinyectados en el tiempo "0". 5 minutos después se colocaron individualmente en el LCEA y se les dejó explorar por 5 minutos adicionales.

**Efecto de 2 µg de Lidocaína en la amígdala baso-lateral de ratas durante la exploración de un ambiente conflictivo.**

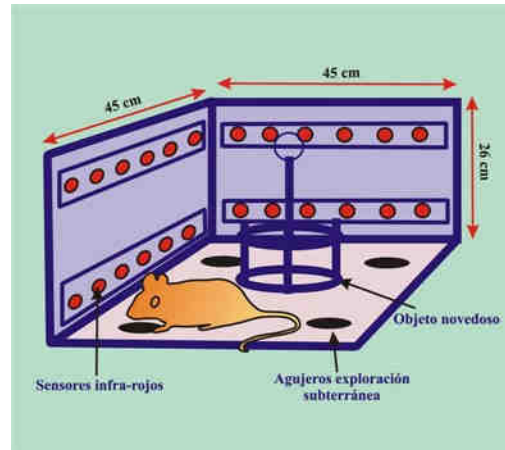


Estos datos sugieren que los circuitos neuronales del ABL procesan parte de la información incentivante/ atemorizante en la exploración del ambiente conflictivo. Presumiblemente, la actividad neural de la ABL derecha podría estar modulada negativamente por la ABL izquierda. El grado de análisis de las señales aferentes por

parte de los circuitos neurales de la ABL, representado por el ambiente desconocido, parece ser mucho más sofisticado que lo que se imaginó inicialmente. Cuando el entorno conflictivo es reemplazado por un entorno "no conflictivo" (Fig 5), la inactivación selectiva de los núcleos izquierdo o derecho no afecta la respuesta motora general de los animales, ni ciertos tipos de exploración espontánea (Fig 6, 46).

**Figura 5. Esquema de la Caja de Actividad Animal (OVM)**

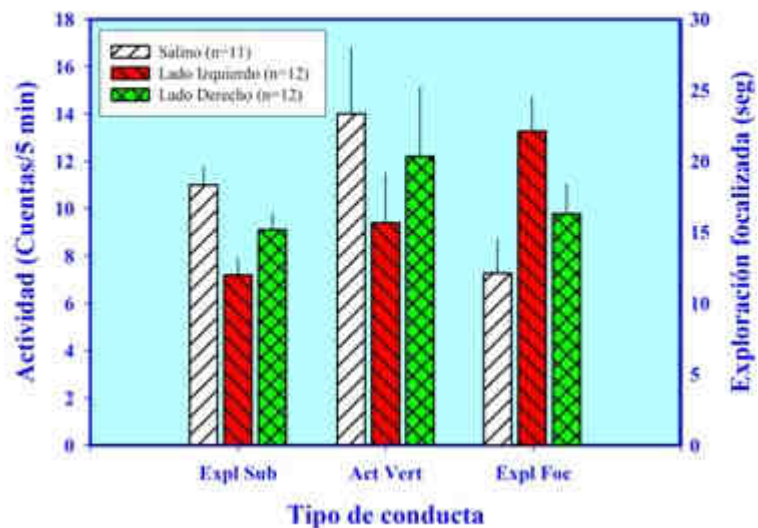
El "OVM" es una caja de actividad animal que se considera "no conflictiva" para su exploración (ver texto para ampliar este concepto). Los sensores infrarrojos permiten detectar en forma automática la actividad motora del animal. La exploración focalizada se detecta por el tiempo y veces que la rata inspecciona el objeto novedoso. La exploración subterránea (head-dipping) se mide por el número de veces y el tiempo que la rata introduce su cabeza en el agujero.



**Figura 6. Parámetros de exploración en el OVM de animales microinyectados con lidocaína en la amígdala baso-lateral.**

A pesar de las variaciones, no hay diferencias significativas entre los distintos grupos de animales en cada parámetro investigado.

**Actividad exploratoria en ambientes no conflictivos en ratas tratadas con 2 µg de Lidocaína en la amígdala baso-lateral.**



Esta evidencia se interpreta como que los circuitos neuronales de la ABL son capaces de procesar la intensidad de los estímulos novedosos, modulando un tipo de respuesta lateralizada en función de situaciones donde el factor emocional está en juego. No solamente la amígdala parece estar involucrada en la regulación de la exploración espontánea por estímulos novedosos, ya que se han encontrado evidencias de que también participa el núcleo accumbens, un circuito neural parte del cuerpo estriado y tradicionalmente conocido como integrante de los ganglios basales (45). Partiendo de la base que cuando en condiciones naturales un estímulo es percibido por el organismo, esta información llega a varias estructuras cerebrales simultáneamente, se planteó el interrogante sobre si la lateralidad de los circuitos nerviosos aún es mantenida o se modifica por la interacción. Para poder contestar esta pregunta, se hace necesario alterar el "ritmo de trabajo" de los circuitos neurales mediante una estimulación sináptica, mientras el estímulo novedoso es proce-

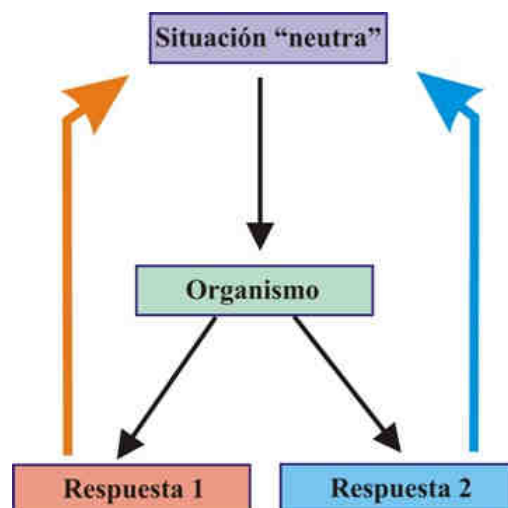
sado por las estructuras. En nuestro laboratorio se realizó este diseño experimental mediante la implantación doble de cánulas de microinyección en el núcleo accumbens (ACC) y la amígdala baso-lateral del hemisferio derecho o del izquierdo. En estas condiciones, los animales fueron expuestos al Laberinto en Cruz Elevado Asimétrico 5 min después de haber sido microinyectados con dosis crecientes de histamina, neurotransmisor modulador en ambas estructuras. Los resultados mostraron que el lado derecho fue mucho más sensible para procesar la información incentivo/temor del brazo "Sin Pared" del ambiente conflictivo que el lado izquierdo (45). Estos resultados apoyan el hecho que la lateralidad de los circuitos neurales se mantiene en condiciones de activación paralela. Aún cuando no se efectuaron experimentos con más de 2 estructuras cerebrales, es posible imaginar la complejidad del cerebro en el manejo de la información conociendo que en estos procesos participan más centros nerviosos relacionados con estos aspectos cognitivos.

### Decisiones preferenciales: otro aspecto de la lateralidad.

Existen circunstancias donde los sistemas biológicos frente a una restricción del entorno responden con una decisión conductual preferencial que involucra un desplazamiento determinado en el espacio. Supóngase un animal que enfrenta una situación o estímulo ambiental "neutro", en el sentido que se presenta en una locación espacial tal con respecto al organismo que por si misma no induce una respuesta espacial lógica; es decir, el estímulo no proviene de la derecha (o de la izquierda) del organismo, que obligaría al sistema a responder hacia ese lado (Fig 7).

**Figura 7. Respuestas dicotómicas y mutuamente excluyentes para un organismo expuesto a un estímulo espacial "neutro".**

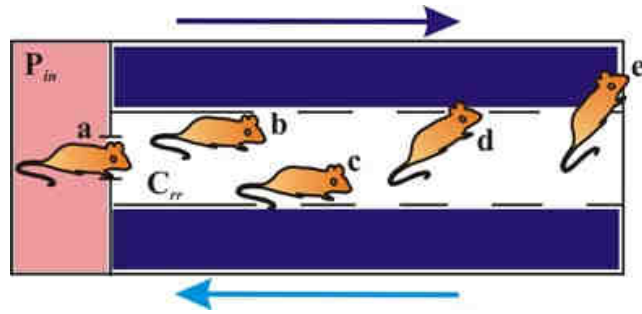
*Si un animal se expone a una situación que es espacialmente "neutra" con respecto a su eje de simetría (ni en el hemicampo derecho o en el izquierdo), tiene la posibilidad de presentar un movimiento de respuesta en un sentido o en el otro. Una decisión preferencial, ocurre cuando el animal elige mayor número de veces una sobre la otra. Estas preferencias presentan lateralización.*



El animal puede responder eligiendo una de dos alternativas que son mutuamente excluyentes. Este es caso de la exploración de un ambiente donde hay dos sitios posibles de búsqueda, o bien dos sitios posibles de escape o de igual valor incentivante. Se podría predecir que la conducta de aproximación o de escape es totalmente aleatoria, es decir, frente a una repetición de la situación, igual cantidad de veces el animal elige una como la otra. Si así fuera, se podría concluir que no hay mecanismos cerebrales de predilección por alternativas espaciales. A pesar que existe la creencia que este tipo de conductas obedece a principios aleatorios, se ha observado en ciertas ocasiones que los animales parecen mostrar una "tendencia". En experimentos preliminares en nuestro laboratorio, se probó esta hipótesis mediante la exposición de ratas a un laberinto formado por un pasillo estrecho central con paredes al lado izquierdo y derecho con agujeros circulares (Fig 8).

**Figura 8. Laberinto doble Hole-Board Lateral.**

Este laberinto permite cuantificar las decisiones preferenciales que presentan los animales en forma espontánea cuando exploran un ambiente desconocido. Las ratas se colocan individualmente en el compartimiento inicial ( $P_{in}$ ), donde pueden entrar al pasillo de exploración ( $C_{rr}$ ). Las conductas que presentan los animales son: entrar al pasillo (a); caminar por la pared izquierda (b) o por la derecha (c); explorar los agujeros (d) y explorar en 2 patas la pared (e). Las conductas las pueden presentar de ida (flecha azul) o de retorno (flecha celeste).



Los agujeros actúan como elementos incentivantes y su disposición a la izquierda y a la derecha del sentido de avance del animal, permiten evaluar preferencia espacial exploratoria por el número de entradas y el tiempo de exploración de los agujeros. Los datos encontrados para un grupo de animales intactos mostraron que las ratas prefieren la exploración del lado izquierdo del laberinto. De un total de 24 animales, 16 mostraron preferencia izquierda (66.7%). Estos resultados sugieren que las decisiones preferenciales de exploración espacial del ambiente, podrían ser otro aspecto adicional de la lateralización dentro del marco de las conductas de enfrentamiento. No se sabe en este momento qué estructuras cerebrales podrían estar mediando estas respuestas conductuales ni qué neurotransmisores están involucrados. En nuestro laboratorio se realizan actualmente experimentos para esclarecer estas incógnitas.

### **Conclusiones y perspectivas:**

La lateralización es un proceso que se ha revelado con un alto grado de complejidad en los sistemas biológicos. De acuerdo a la evidencia experimental, estos procesos afectan o actúan en funciones comportamentales particularmente claves en los sistemas biológicos para su interacción con el entorno o con sus semejantes. De esta forma, la lateralización cognitiva le ha permitido al hombre manejar mucho más eficientemente la decodificación por signos del lenguaje escrito o hablado. Lo mismo puede decirse de la lateralización mecánica, que le ha suministrado a las especies que la presentan enorme eficiencia para dominio del entorno como por ejemplo, el manejo de las herramientas. Finalmente, la lateralización espacial ha permitido que los organismos sean más eficientes en la toma de decisiones preferenciales en un ambiente tridimensional. Todavía es temprano como para entender en su totalidad la naturaleza exacta de la complejidad de la lateralización. Sin embargo, se podría especular que esta propiedad de los sistemas biológicos complejos, puede representar una macrofunción que no está integrada en una zona particular del cerebro, sino más bien en varios circuitos neuronales. Dado que la principal característica de la lateralización involucra variables espaciales y memoria en un medio tridimensional, los candidatos más probables para formar parte de una red neuronal global podrían ser el hipocampo y el núcleo accumbens. El componente emocional, importante para la vida de organismos complejos como el hombre, hace que la amígdala también sea incluida en la red. Este "sistema", al igual que otros mecanismos cognitivos complejos como la visión, la audición y el aprendizaje, podría representar la "unidad" de la lateralización en el sistema nervioso. Aún cuando ciertas incógnitas no están resueltas, el estudio de estos mecanismos permitirá comprender mejor el complicado funcionamiento del cerebro.

## Bibliografía

1. Simpson, G.G., Beck, W.S. History of the nervous system. En: *Life: an Introduction to Biology*, Harcourt, Brace & World, Inc, New York, 1965, pp 374-380.
2. Isaacson, R.L. En: *The limbic system*, 2th edition, Plenum Press, New York, 1982, pp 87-88.
3. Brain, W.R. Visual disorientation with special reference to lesions of the right cerebral hemisphere. *Brain* 1941, 64: 224-272.
4. Purves, D., Augustine G.J., Fitzpatrick, D., Katz, L.C., Lamantia, A.S., McNamara, J.O. *Cognition*. En: *Neuroscience*, Sinauer Associates Inc, Sunderland, Massachusetts, 1997, pp 465-482.
5. Martin, J.H. *Neuroanatomy: text and atlas*. 2th edition, Stamford C.T., editor, Springer-Verlag, Berlin, 1996.
6. Damasio, A.R., Damasio H. Brain and language. *Sci Amer* 1992, 267: 89-95.
7. Ojemann, G.A. Cortical organization of language. *J Neurosci* 1991, 11: 2281-2287.
8. Broca, P. En: *Bulletins et memoires de la Societé Anatomique de Paris*. 1864, 36: 330-357 (Anatomical Society of Paris, Paris).
9. Wernicke, C. *Der aphasische symptomcomplex*. Franck & Weigert, Breslau, 1874.
10. Uylings, H.B., Jacobsen, A.M., Zilles, K., Amunts, K. Left-right asymmetry in volume and number of neurons in adult Broca's area. *Cortex* 2006, 42: 652-658.
11. Yuan, W., Szaflarski, J.P., Schmithorst, V.J., Schapiro, M., Byars, A.W., Strawsburg, R.H., Holland, S.K. fMRI shows atypical language lateralization in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 2006, 47: 593-600.
12. Simic, G., Bexheti, S., Kelovic, Z., Kos, M., Grbic, K., Hof, P.R., Kostovic, I. Hemispheric asymmetry, modular variability and age-related changes in the human entorhinal cortex. *Neurosci* 2005, 130: 911-925.
13. Carne, R.P., Vogrin, S., Litewka, L., Cook, M.J. Cerebral cortex : an MRI-based study of volume and variance with age and sex. *J Clin Neurosci* 2006, 13: 60-72.
14. Yoo, S.S., O'leary, H.M., Dickey, C.C., Wei, X.C., Guttmann, C.R., Park, H.W., Panych, L.P. Functional asymmetry in human primary auditory cortex: identified from longitudinal fMRI study. *Neurosci Lett* 2005, 383: 1-6.
15. Limb, C.J., Kemeny, S., Ortigoza, E.B., Rouhani, S., Braun, A.R. Left hemispheric lateralization of brain activity during passive rhythm perception in musicians. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006, 288: 382-389.
16. Johansson, R.S., Theorin, A., Westling, G., Andersson, M., Ohki, Y., Nyberg, L. How a lateralized brain supports symmetrical bimanual tasks. *PLOS Biology* 2006, 4: 1025-1034.
17. Alvarez, E.O., Banzan, A.M. Activación histaminérgica simultánea de la amígdala baso-lateral y accumbens del hemisferio izquierdo en la rata: efectos en la exploración de ambientes conflictivos. *Medicina* 2004, 64: 175-176.
18. Alvarez, E.O., Banzan, A.M. Evidencias de lateralización funcional en la amígdala baso-lateral (ABL) de la rata en la exploración de ambientes conflictivos y no conflictivos. *Medicina* 2005, 65: 69-70.
19. Amunts, K., Schlaug, G., Schleicher, A., Steinmetz, H., Dabringhaus, A., Roland, P.E., Zilles, K. Asymmetry in the human cortex and handedness. *Neuroimage* 1996, 4: 216-222.

20. Sun, T., Patoine, C., Abu-Khali, A., Visvader, J., Sum, E., Cherry, T.J., Orkin, S.H., Geschwind, D.H., Walsh, C.A. Early asymmetry of gene transcription in embryonic human left and right cerebral cortex. *Science* 2005, 308: 1794-1798.
21. Bishop, D.V.M. Individual differences in handedness and specific speech and language impairment: evidence against a genetic link. *Behav Genetics* 2001, 31: 339-351.
22. Corballis, M.C. The genetics and evolution of handedness. *Psychol Rev* 1997, 104: 714-727.
23. Levy, J., Nagylaki, T. A model for the genetics of handedness. *Genetics* 1972, 72: 117-128.
24. Francks, C., Maegawa, S., McAuley, E.Z., Richardson, A.J., Stein, J.F., Oshimura, M., Monaco, A.P. A novel imprinted locus on chromosome 2p12 associated with relative hand skill in humans. XII World Congress of Psychiatric Genetics 2004, 9-13 October, Abstract O2.5.
25. Francks, C., Delisi, L.E., Fisher, S.E., Laval, S.H., Rue, J.R., Stein, J.F., Monaco, A.P. Confirmatory evidence for linkage of relative hand skill to 2p12-q11. *Am J Hum Genet* 2003, 72: 499-502.
26. Francks, C., Fisher, S.E., MacPhie, L., Richardson, A.J., Marlow, A.J., Stein, J.F., Monaco, A.P. A genome linkage screen for relative hand skill in sibling pairs. *Am J Hum Genet* 2002, 70: 800-805.
27. Ratti, S.G., Rearte, S., Colla, M.I., Fuenzalida, R., Miranda, L., Oyola, E., Robledo, M.L., Alvarez, E.O. Estudio de la expresión fenotípica del gen HSR (Hand Skill Relative) en una muestra de niños con escolaridad primaria en La Rioja. *Medicina* 2004, 64: 353.
28. Ratti, S.G., Rearte, S.N., Alvarez, E.O. Phenotypic characterization attributable to the HSR gene in children from La Rioja (Argentina): expression by gender. *BioCell* 2005, 29: 376.
29. Ratti, S.G., Rearte, S.N., Alvarez, E.O. Handedness, brain asymmetry, and writing capacity in children from 2 regions of La Rioja (Argentina): an association analysis. *BioCell* 2005, 29: 376.
30. Spinozzi, G., Cachiarelli, B. Manual laterality in haptic and visual reaching tasks by tufted capuchin monkeys (*Cebus apella*). An association between hand preference and hand accuracy for food discrimination. *Neuropsychologia* 2000, 38: 1685-1692.
31. Laska, M., Tutsch, M. Laterality of tail resting posture in three species of New World primates. *Neuropsychologia* 2000, 38: 1040-1046.
32. Hunt, G.R., Corballis, M.C., Gray, R.D. Animal behaviour: laterality in tool manufacture by crows. *Nature* 2001, 414: 707.
33. Vauclair, J., Meguerditchian, A., Hopkins, W.D. Hand preferences for unimanual and coordinated bimanual tasks in baboons (*Papio anubis*). *Cog Brain Res* 2005, 25: 210-216.
34. Westergaard, G.C., Suomi, S.J. Hand preference for stone artefact production and tool-use by monkeys: possible implications for the evolution of right-handedness in hominids. *J Hum Evol* 1996, 30: 291-298.
35. LeDoux, J.R. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr Op Neurobiol* 1992, 2: 191-197.
36. Medina, J.F., Repa, J.C., Mauk, M.D., LeDoux, J.E. Parallels between cerebellum and amygdala-dependent conditioning. *Nature Neurosci Rev* 2002, 3: 122-131.
37. Frank, J.E., Tomaz, C. Enhancement of declarative memory associated with

- emotional content in a brazilian sample. *Br J Med Biol Res* 2000, 33: 1483-1489.
38. Frank, J.E., Tomaz, C. Lateralized impairment of the emotional enhancement of verbal memory in patients with amygdala-hippocampus lesion. *Brain Cog* 2003, 52: 223-230.
  39. Alvarez, E.O., Ruarte, M.B., Banzan, A.M. Histaminergic systems of the limbic complex. *Behav Brain Res* 2001, 124: 195-202.
  40. Alvarez, E.O., Ruarte, M.B., Gargiulo, P.A. Neurofarmacología de los procesos cerebrales de la motivación y la emocionalidad. *Rev Neuropsicofarmacol Clin* 1999, 4: 5-11.
  41. Ruarte, M.B., Alvarez, E.O. Behavioral profiles displayed by rats in an elevated asymmetric plus-maze: effects of diazepam. *Br J Med Biol Res* 1999, 32: 99-106.
  42. Ruarte, M.B., Orofino, A.G., Alvarez, E.O. Hippocampal histamine receptors and conflictive exploration in the rat: studies using the elevated asymmetric plus-maze. *Br J Med Biol Res* 1997, 30: 1451-1461.
  43. Alvarez, E.O., Banzan, A.M. Evidencias de lateralización funcional en la amígdala baso-lateral (ABL) de la rata en la exploración de ambientes conflictivos y no conflictivos. *Medicina* 2005, 65: 69-70.
  44. Alvarez, E.O., Ruarte, M.B. Receptores glutamatérgicos del núcleo accumbens en la rata: papel en las conductas inducidas por la novedad. *Medicina* 1997, 57: 29.
  45. Alvarez, E.O., Banzan, A.M. Lateralidad del núcleo accumbens y la amígdala baso-lateral en la modulación de la conducta exploratoria inducida por la novedad "conflictiva" en la rata: papel de la histamina. *Medicina* 2003, 63: 538.
  46. Alvarez, E.O., Banzan, A.M. Activación histaminérgica simultánea de la amígdala baso-lateral y accumbens del hemisferio izquierdo en la rata: efectos en la exploración de ambientes conflictivos. *Medicina* 2004, 64 (Suppl II): 175-176.

### **Agradecimientos**

Este trabajo recibió el apoyo de la Secretaría de Ciencia, Técnica y Posgrado de la Universidad Nacional de Cuyo, Proyecto 06/J192.