

Javier Tirapu-Ustárruz [1]  
Javier Díaz-Leiva [2]

*Las desconexiones interhemisféricas y el papel de la lateralización y diferenciación funcional en los trastornos mentales.*

*Interhemispheric Disconnections: The Role of Lateralization and Functional Differentiation on Mental Health Syndromes.*

*Desconexões inter-hemisféricas e o papel da lateralização e diferenciação funcional em transtornos mentais.*

[1] Director Científico de Fundación Argibide. España.

[2] Servicio Riojano de Salud. España

## RESUMEN

En términos históricos, el papel de las conexiones interhemisféricas y de la morfología y funcionalidad del cuerpo caloso en las alteraciones de conducta deriva tanto de los estudios sobre cerebro escindido, como de aquellos que tratan de dilucidar el papel del hemisferio derecho en la investigación clínica y experimental. Desde una perspectiva evolutiva sabemos, además, que parece darse una transferencia del control cognitivo en el curso del neurodesarrollo desde el hemisferio derecho al izquierdo, generalmente. De este modo, la vida mental pasaría a estar controlada por el hemisferio dominante, tras una primera fase prelingüística donde la atención del sujeto se centra en la novedad estimular. Abordamos el problema de las conexiones interhemisféricas u horizontales y los “fallos” en la lateralización y diferenciación de las funciones cognitivas superiores.

## ABSTRACT

In historical terms, the role of interhemispheric connections and the morphology and functionality of the corpus callosum in behavioral alterations derives both from studies on split brain and from those that attempt to elucidate the role of the right hemisphere in clinical and experimental research. From an evolutionary perspective, there seems to be a transference of cognitive control in the course of neurodevelopment from the right to the left hemisphere, generally. In this way, the mental life would be controlled by the dominant hemisphere, after a first pre-linguistic stage where attention of the subject is focused on new stimuli. We address the problem of interhemispheric or horizontal connections and “failures” in the lateralization and differentiation of higher cognitive functions. For this purpose, we review the studies that relate these states to schizophrenia, obsessive-

## RESUMO

Em termos históricos, o papel das conexões inter-hemisféricas e a morfologia e funcionalidade do corpo caloso em distúrbios comportamentais deriva tanto dos estudos sobre o cérebro dividido quanto daqueles que procuram elucidar o papel do hemisfério direito na pesquisa clínica e experimental. De uma perspectiva evolutiva, também sabemos que parece haver uma transferência de controle cognitivo no decurso do desenvolvimento neurológico do hemisfério direito para o hemisfério esquerdo, em geral. Desta forma, a vida mental seria controlada pelo hemisfério dominante, após uma primeira fase pré-lingual, onde a atenção do sujeito é focada em estimular a novidade. Abordamos o problema das conexões inter-hemisféricas ou horizontais e “falhas” na lateralização e diferenciação de funções cognitivas superiores. Para isso fazemos

Revisamos para ello los estudios que relacionan estos estados con la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. En determinadas condiciones, la hipótesis de la desconexión interhemisférica contribuye a explicar la falta de coherencia e integración de la vida mental que se da en los síndromes conductuales.

**Palabras clave:** conectividad interhemisférica; síndromes conductuales; lateralización; diferenciación funcional; desarrollo cognitivo.

compulsive disorder and attention deficit/hyperactivity disorder. Under certain conditions, interhemispheric disconnection hypothesis helps to explain lack of coherence and integration of mental life that emerge in behavioral syndromes.

**Keywords:** interhemispheric connectivity; behavioral syndromes; lateralization; functional differentiation; cognitive development.

uma revisão dos estudos que relacionam esses estados com esquizofrenia, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de deficit de atenção / hiperatividade. Sob certas condições, a hipótese de desconexão inter-hemisférica ajuda a explicar a falta de coerência e integração da vida mental que ocorre em síndromes comportamentais.

**Palavras-chave:** Conectividade inter-hemisférica; Síndromes comportamentais; Lateralização; Diferença funcional; Desenvolvimento cognitivo.

En un trabajo anterior [1], revisábamos los modelos neurobiológicos explicativos de los trastornos mentales en base a alteraciones de la conectividad córtico-cortical y córtico-subcortical. En este artículo nos proponemos avanzar en esta línea, revisando la literatura que relaciona algunos trastornos mentales con la conectividad interhemisférica. Existen varias formas de estudiar las diferencias funcionales entre los dos hemisferios. Sperry y Gazzaniga estudiaron el cerebro de sujetos con lesión del cuerpo caloso, circunstancia en la que ambos hemisferios no pueden comunicarse entre sí porque se encuentran desconectados [2], [3]. Springer y Deustch, desde la misma óptica, relatan el caso de un ama de casa de California con ambos hemisferios cerebrales separados [4].

Pero las diferencias interhemisféricas no se reducen y se resuelven recurriendo exclusivamente a las observaciones obtenidas en sujetos con cerebro escindido. Para Goldberg y Costa, el hemisferio derecho posee más áreas de asociación y más capacidad de integración entre las distintas modalidades sensorio-perceptivas que el hemisferio izquierdo. Este último, a su vez, posee mayor capacidad para el procesamiento en las áreas de modalidad específica y mayor comunicación dentro de esas áreas [5]. De estas diferencias neuroanatómicas básicas parece derivarse una distinción del procesamiento hemisférico basado en el concepto de novedad de la tarea. Según este, el hemisferio derecho supera al izquierdo en integración intermodal y en procesar estímulos nuevos, por lo que juega un papel crucial en las etapas iniciales de adquisición de un conocimiento o aprendizaje. El hemisferio izquierdo es superior en la utilización rutinaria de códigos ya adquiridos. Se produce, de este modo, un cambio de implicación a medida que aumenta la competencia del sujeto en cualquier tipo particular de procesamiento [6]. El misterio de la dualidad de los hemisferios lograría entenderse desde un nuevo paradigma: lo nuevo respecto a lo familiar, que plantea una transferencia progresiva del centro de gravedad cognitivo del lado derecho al izquierdo en la historia de aprendizaje del sujeto [7]. Ello implica que, independientemente de la naturaleza fonológica o espacial de la tarea, la activación del hemisferio derecho iría disminuyendo con la práctica.

La hipótesis de la novedad-rutina, como base de la especialización hemisférica, enlaza los aspectos

cognitivos y emocionales del organismo. El hemisferio derecho, ocupado en la novedad, entra en acción cuando el repertorio de rutinas cognitivas no es suficiente para resolver la tarea o cuando se requiere un trabajo de exploración, por lo que su activación se desencadena por emociones que giran en torno a la falta de satisfacción. Goldberg describe la evidencia neuropsicológica que sugiere que, en el curso de la vida, y de forma paralela a la transferencia del control cognitivo, se produce un cambio en el centro de gravedad emocional del hemisferio derecho (más implicado en el procesamiento de las emociones primarias, esencialmente negativas), al hemisferio izquierdo (más ligado a emociones positivas por su efecto modulador y socialmente mediado). De este modo, las “filiaciones emocionales” de la corteza cerebral derecha e izquierda son secundarias con respecto a las funciones cognitivas de los dos lóbulos frontales: mientras las amígdalas se encargan de la respuesta emocional preimpresa, la corteza prefrontal lo hace de las reacciones emocionales basadas en un análisis racional y cognitivo, combinándose ambos ingredientes en los circuitos fronto-amigdalinos. Además, y simultáneamente a la interacción entre la parte izquierda o “positiva” y derecha o “negativa”, se produce la integración horizontal de las emociones a través del cuerpo caloso y de las comisuras anteriores.

Vilayanur Ramachandran [8] sugiere una diferencia aún más importante entre los dos hemisferios, que afectaría a los estilos cognitivos y que puede contribuir a entender mejor el funcionamiento cerebral. Para este autor, el hemisferio izquierdo es el encargado de mantener la autoimagen y descartar cualquier información discordante con esta. De este modo, cuando una información sobre la propia conducta no encaja en el guion establecido, el hemisferio izquierdo prescinde por completo de la misma o la distorsiona para hacerla encajar en el marco preexistente, con el fin de mantener la estabilidad [8]. Así pues, las estrategias de adaptación empleadas por los dos hemisferios son, básicamente, diferentes. La tarea del hemisferio izquierdo consiste en crear un modelo o sistema de creencias y encajar en él toda la experiencia nueva. Si se encuentra con una información que atente contra ese sistema de creencias recurre a la negación o reinventa una historia que le permita mantener la coherencia. La estrategia del hemisferio derecho, sin

embargo, consiste en actuar poniendo en tela de juicio ese estado de cosas. Cuando la información anómala alcanza cierto umbral, el hemisferio derecho realiza una revisión global del modelo, imponiendo un cambio de paradigma. Lejos de resultar defectos adaptativos, este mecanismo impide que el cerebro se vea abocado a la incoherencia y a la falta de dirección. Existirían, desde esta manera, individuos con dificultades para conciliar estos dos estilos, que se mostrarían excesivamente cambiantes o excesivamente rígidas ante las demandas ambientales.

Otra noción apela al modo en que generamos creencias y elaboramos teorías acerca de nuestro comportamiento y de lo que nos rodea. El “intérprete” del cerebro sería un módulo, un componente cerebral especial, ubicado en el hemisferio dominante, en el que se hallan las áreas responsables de la generación y la comprensión del lenguaje. A lo largo de años de experimentación con pacientes con cerebro dividido, Gazzaniga observó que la información procesada por el hemisferio derecho daba lugar a patrones conductuales acerca de los cuales el intérprete fabulaba indefectiblemente [9]. Por ejemplo: al mostrar el imperativo “levántate” al hemisferio derecho desde el campo visual contralateral conectado con el mismo, el paciente se levantaba -hay que matizar que algunos sujetos presentan rudimentos lingüísticos en su hemisferio subdominante-. Cuando se le preguntaba por qué lo hacía, el intérprete no podía menos que buscar coherencia y ofrecer una perspectiva desde la cual pensar que uno dirige su propia conducta, contestando: “tengo sed, voy a beber algo”. En investigaciones posteriores, Gazzaniga planteó algunas hipótesis explicativas sobre esa lateralización y sobre cómo los hemisferios se comunican entre sí. La lateralización significa que la corteza cerebral del hemisferio derecho no posee las mismas funciones que la del izquierdo. El “intérprete” intenta racionalizar y generalizar la información que recibe para vincular el pasado con el presente. En los experimentos iniciales, Gazzaniga les mostraba una imagen a sus pacientes de cerebro dividido, pero solamente visible a través de su ojo derecho. En estos casos, los pacientes podían dar una explicación de lo que habían visto. Sin embargo, si Gazzaniga les exponía la imagen sólo a su ojo izquierdo (o sea, si la procesaba el hemisferio derecho), los sujetos afirmaban no haber visto nada ([9], p.99).

Estas “elaboraciones” del hemisferio izquierdo, como hemos visto, implican aspectos emocionales, pues su cometido es dotar de coherencia a los episodios vitales, integrándolos en una idea coherente del “yo”. La sensación de certidumbre y seguridad que se deriva de poder entender lo que está pasando es una emoción esencial, como también lo es la confusión, la inseguridad y el aturdimiento que sobrevienen cuando no nos podemos formar una idea de cómo funciona la realidad y nosotros en ella. El mecanismo, de ser cierto, es necesariamente un producto de la maduración de las redes neuronales y podría estar detrás de los problemas de inmadurez emocional y difusión de identidad que experimentan las personas con trastornos de personalidad límite (TLP) [10]. Es decir: si la foto global del neurodesarrollo consiste en la transferencia de la dominancia del hemisferio derecho al hemisferio izquierdo en el curso del desarrollo, aquellos elementos (traumáticos o invalidantes), que dificultan esa transferencia dejarían al sujeto a merced de emociones cambiantes que no se extinguen ni atenúan con el paso de los años. Evidencias sobre el papel diferencial del hemisferio derecho en sujetos TLP han sido recogidas en estudios con metodologías y campos de acción diversos [11]–[13]. Este principio de lateralización de la dominancia hemisférica en el curso del neurodesarrollo implica a los haces comisurales, que son las que conectan ambos hemisferios. Entre ellos destaca el cuerpo caloso, situado en el fondo del surco longitudinal y que contiene 300 millones de axones y es, de lejos, la mayor estructura de fibras nerviosas del cerebro humano [14].

En términos históricos, el papel de las conexiones interhemisféricas y de la morfología y funcionalidad del cuerpo caloso en las alteraciones de conducta deriva tanto de los estudios sobre cerebro escindido, como de aquellos que tratan de dilucidar el papel del hemisferio derecho en la investigación clínica y experimental [15], [16]. Por ejemplo, se ha estudiado la relación entre la actividad derecha y los delirios secundarios a procesos degenerativos de base, o la inadecuación conductual derivada de las dificultades para captar las claves de la situación comunicativa y el ajuste del sujeto a la misma [17]. Revisamos en este punto el papel específico de estas conexiones en la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

## Esquizofrenia

Los estudios electrofisiológicos y de neuroimagen sugieren que los pacientes con esquizofrenia presentan deficiencias en la comunicación interhemisférica, y que esta interrupción de la comunicación puede relacionarse con la aparición de alucinaciones auditivas verbales (AAV). Para contrastar esta hipótesis, Chang et al. [18] reclutaron a dos grupos de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia: un grupo con AAV (n=18) y otro que refería no sufrirlas (N=18 pacientes no AAV). Se reclutaron asimismo 20 controles sanos. Todos los participantes fueron examinados con neuroimagen estructural y resonancia magnética funcional (RNMf) en estado de reposo. Para lograr describir y captar la conectividad entre ambos hemisferios y describir cuantitativamente el nivel de conectividad funcional que presentaban, adoptaron un nuevo índice de desarrollo que denominaron voxel-mirrored homotopic connectivity (VMHC). La medida obtenida como resultado de la utilización del método VMHC a las pruebas de neuroimagen de los tres grupos se intentó correlacionar con escalas de sintomatología y con las alteraciones neurológicas que presentaban. Los resultados obtenidos con esta técnica sugieren que ambos grupos AAV y no AAV, presentaban anomalías compartidas en la región parahipocámpal y el cuerpo estriado bilateral. Sin embargo, solo el grupo con AAV presentaba una conectividad aberrante en las redes neurales por defecto (DMN), circunvolución frontal inferior y cerebelo. En contraposición a ello, los no AAV mostraban mayor afectación en el giro temporal superior y la circunvolución precentral. En cuanto a la conectividad interhemisférica, la medida obtenida de las DMN correlacionaba con las puntuaciones en las escalas de valoración de síntomas. Para los autores, este estudio corrobora que la esquizofrenia se caracteriza, entre otras cosas, por la desconexión interhemisférica, anomalía que puede ser crucial para desarrollar AAV.

Mitchell y Crow [19], ponen de relieve la importancia del hemisferio derecho para el desarrollo de las funciones del lenguaje relacionadas con la comunicación social y proponen la hipótesis de que el déficit básico en la psicosis es un fracaso en la segregación de las funciones del hemisferio derecho e izquierdo. Estudios de pacientes con

accidente cerebrovascular y escucha dicótica y estudios con RNMf en personas sanas, demuestran que algunas funciones del lenguaje están mediadas por el hemisferio derecho. Estas funciones incluyen la planificación del discurso, su comprensión, la comprensión de humor, el sarcasmo, las metáforas y peticiones indirectas y la prosodia emocional. Las pruebas y tareas aplicadas para valorar estos aspectos del lenguaje de orden superior en sujetos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, ponen de manifiesto su afectación. Son funciones que resultan esenciales para una precisa comprensión e interpretación de la narrativa de una persona y la atribución intencional que de ella se lleva a cabo, lo que explica los problemas de comunicación social que a la postre se presentan. Los autores proponen una teoría bihemisférica sobre las bases neuronales del lenguaje y, desde una interpretación evolucionista, señalan la supuesta coincidencia temporal que se da entre los orígenes del lenguaje y los síntomas de la esquizofrenia. Los estudios sobre la lateralización del lenguaje deberían dilucidar con más precisión qué consecuencias produce la alteración de estos procesos. De forma esquemática, Crow propone que el mismo gen de dominancia manual de Annett [20] es el responsable de la dominancia cerebral y de la aparición del lenguaje en los homínidos, así como de la emergencia de los síntomas nucleares de la esquizofrenia por la alteración en el desarrollo de las conexiones hemisféricas.

Angrilli et al. [21] estudiaron por su parte a doce pacientes con esquizofrenia tratados con bajos niveles de neurolépticos y doce controles sanos, en un experimento en el que los sujetos debían emparejar pares de palabras en tres tareas: rima/fonológica, juicio semántico y reconocimiento de palabras. Se estandarizaron los potenciales evocados lentos y se calculó un índice de lateralidad para las regiones anterior y posterior durante el intervalo entre estímulos. Durante la tarea se concluyó que el grupo experimental presentaba un procesamiento fonológico alterado con respecto a los controles, de modo que cuando debían llevar a cabo el procesamiento fonológico, no lograban la dominancia izquierda requerida de forma consistente. Esta dificultad se hallaba relacionada con un hipofuncionamiento fronto-temporal izquierdo y resultó específico para el procesamiento



fonológico, y no para tareas de procesamiento semántico o de reconocimiento de palabras. Los autores concluyen que el déficit de lateralización en el cerebro con esquizofrenia afecta específicamente al procesamiento fonológico del lenguaje. Esta pérdida de la dominancia hemisférica ocasionaría los síntomas típicos; por ejemplo, cuando los propios pensamientos de un individuo son percibidos como una voz externa intrusa, ésta puede ser explicada por una "indecisión hemisférica", un fracaso para diferenciar engramas fonológicos internos y externos.

Lo cierto es que aún se conoce poco el papel y la relevancia que juegan los problemas de conectividad horizontal en los síntomas patognomónicos de la esquizofrenia. Guo et al. [22], llevaron a cabo un estudio con 152 pacientes con esquizofrenia en comparación con 122 controles sanos. A su vez, compararon a 39 pacientes con depresión y 37 controles para examinar si los cambios en la conectividad funcional inter e intrahemisférica eran diferentes en ambos trastornos. Los autores desarrollaron nuevas técnicas para investigar los cambios en todo el cerebro de los pacientes (hasta 45 regiones por hemisferio), y su asociación con la duración de la enfermedad y la gravedad de los síntomas. La conectividad funcional entre las mismas regiones del hemisferio derecho e izquierdo se encontraba significativamente reducida y afectaba a todas las posibles conexiones interhemisféricas de los sujetos con esquizofrenia. Por el contrario, no se encontraron cambios significativos en las conexiones intrahemisféricas. Hay que decir que la mayoría de las proyecciones del cuerpo caloso son topográficas -se unen funcionalmente a puntos idénticos del hemisferio contralateral- y homotópicas, pero hay otro grupo que presenta una distribución terminal difusa. Estas últimas, posiblemente, alertan a las zonas apropiadas de un hemisferio de que la otra está activa. Los autores encontraron además que la alteración entre conexiones funcionales unidas a través de la comisura anterior correlacionaba con los síntomas positivos de la esquizofrenia, mientras que los síntomas negativos se encontraban asociados con problemas de conectividad a través del cuerpo caloso. En conclusión, la reducción de la conectividad funcional interhemisférica se encuentra alterada en pacientes con esquizofrenia y

este hecho se relaciona con la severidad de los síntomas, lo que no ocurre en sujetos con depresión. La afectación en las conexiones interhemisféricas, por lo tanto, podría considerarse como un biomarcador potencial para la esquizofrenia, en tanto que otras investigaciones sugieren una afectación o incluso una reversión de la asimetría cerebral como el elemento explicativo clave para explicar los cambios neuroanatómicos que se dan en la enfermedad. Tigges et al. [23], por ejemplo, informaron de signos neurológicos blandos relacionados con la disfunción del hemisferio derecho en estos pacientes, y los resultados de un estudio con gemelos sugieren que la presencia de signos neurológicos blandos y tendencia a la lateralización hacia la parte izquierda del cuerpo son genéticamente transmitidas, y por tanto se expresan durante el neurodesarrollo [24].

Volviendo al papel del cuerpo caloso, ya en 1995 el grupo de Woodruff llevó a cabo un metaanálisis de 11 estudios publicados para determinar si existía una diferencia significativa en el tamaño de esta estructura entre pacientes con esquizofrenia y sujetos control [25]. El conjunto de los estudios validados para el análisis incluía a 313 pacientes y 281 controles y las medidas utilizadas fueron el tamaño del cuerpo caloso en el área sagital y la longitud del mismo en relación con otras áreas cerebrales. Los resultados mostraron una reducción estadísticamente significativa en la esquizofrenia, si bien la diferencia en las medidas del cuerpo caloso en relación con otras áreas cerebrales no resultó significativa en ninguno de los dos grupos. En lo que respecta a los mecanismos implicados en la posible disfunción calosa, se ha especulado con la hiperconectividad como la responsable del fenómeno conocido como combined Stroop effect (CSE) [26]. En este paradigma, se presentan al sujeto los test de color y palabra-color del paradigma Stroop en dos condiciones: unilateral (presentación central), o bilateral (campos visuales derecho e izquierdo). En relación a los sujetos control, los sujetos con esquizofrenia muestran una diferencia amplia en los tiempos de reacción entre las presentaciones congruentes e incongruentes en la condición bilateral. Este efecto se explica por la sobrecarga de información interferente, debido a un defecto en la inhibición, o lo que es lo mismo: por una hiperactividad interhemisférica que reflejaría los fallos

para alcanzar la desconexión funcional ante información redundante o incongruente.

### Trastorno obsesivo-compulsivo

Al igual que en la esquizofrenia, se ha descrito con cierta evidencia la existencia de una lateralización neuroanatómica en el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Algunos estudios clásicos muestran una hiperperfusión en el hemisferio derecho asociada con la emergencia de los síntomas: en concreto, se ha observado en la corteza orbitofrontal derecha, prefrontal medial derecha y caudado. Esta hiperperfusión se ve disminuida tras el tratamiento exitoso de pacientes TOC tanto con psicofármacos como con terapia de conducta [27]–[29]. En un estudio de resonancia magnética, Szeszko et al. [30] informaron de una asimetría hemisférica del complejo hipocámpico-amigdalino en sujetos TOC, en tanto que otros autores han encontrado efectos diferenciales en la aplicación de estimulación magnética transcraneal en el cortex prefrontal dorsolateral, lo que venía a dar soporte a la hipótesis de la lateralización [31].

Revisando técnicas más actuales, encontramos todavía pocos estudios que hayan examinado la integridad de la sustancia blanca en el TOC utilizando imágenes de tensor de difusión (DTI). En un estudio de Rosso et al. [32], 17 jóvenes con TOC y 19 sujetos control sanos, de edades comprendidas entre 10 y 19 años, fueron sometidos a DTI. Sus diagnósticos fueron establecidos siguiendo criterios DSM-IV y la gravedad de los síntomas determinada mediante la escala Yale-Brown para niños y adolescentes (CY-BOCS). Se encontró que los pacientes con TOC presentaban menor anisotropía fraccionada (FA) en siete grupos de sustancia blanca. En cambio, en la corteza frontal bilateral y cuerpo caloso sí se encontró una mayor FA en comparación con los controles, con más del 80% de los vóxeles significativos. El grupo de pacientes presentaba además un nivel significativamente más alto de difusividad radial en la corteza frontal derecha y mitad derecha del caloso. Estos resultados apuntan a que la integridad de la sustancia blanca se ve comprometida en el TOC en la infancia, con una mielinización reducida en algunos tractos importantes del cerebro. También sugieren que la edad de inicio

puede ser un moderador de algunos de los cambios de la sustancia blanca en el TOC pediátrico. En este sentido, Silk et al. [33] ya informaron de una mayor FA en sujetos pediátricos comparación con los controles pareados en el haz del cingulado dorsal izquierdo, esplenium del cuerpo caloso, tracto corticoespinal y fascículo fronto-occipital inferior izquierdo. Se encontró una asociación significativa entre una mayor FA en el haz del cingulado dorsal y mejor desempeño en medidas de inhibición de respuesta y control cognitivo, hallazgos que sugieren un patrón de coherencia direccional de los tractos de materia blanca en el TOC muy temprano, que pueden actuar a modo de mecanismo compensatorio para las funciones de inhibición de la respuesta normalmente soportadas por el haz del cingulado.

Los estudios indican, pues, una conectividad anormal del cerebro en el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Sin embargo, las diferencias estructurales en el cuerpo caloso no han sido ampliamente estudiadas. Di Paola et al. [34] investigaron las asociaciones entre la estructura del caloso y la densidad de la sustancia gris cortical, relacionando estos resultados con el rendimiento neuropsicológico. Los sujetos TOC mostraron una disminución en las regiones anterior y posterior del cuerpo caloso en comparación con los sujetos control. En el grupo TOC, además, el grosor del cuerpo caloso anterior se correlacionó positivamente con la densidad de la sustancia gris prefrontal medial y dorso-lateral derecha, en tanto que el espesor del cuerpo caloso posterior se correlacionó positivamente con la densidad de materia gris en el giro izquierdo supramarginal. Por otra parte, la densidad del cuerpo caloso posterior se relacionó positivamente con la memoria verbal y visuo-espacial, la fluidez verbal, el razonamiento y las representaciones visuales y espaciales, procesos cognitivos que resultan afectados en el trastorno y que se relacionan con la densidad de sustancia gris en las áreas corticales inervadas por los haces calosos. Otros estudios han mirado, de forma más específica, la relación entre las dimensiones sintomáticas del TOC y la integridad microestructural del cuerpo caloso. De este modo, Saito et al. [35] se propusieron examinar prospectivamente las anomalías en esta estructura de los pacientes TOC en relación a un grupo control, e investigar la relación

entre las medidas de imagen por tensor de difusión y los síntomas clínicos. Para ello midieron la FA en cinco subdivisiones del calloso. Los autores no encontraron diferencias significativas en los pacientes TOC en lo referido a la difusividad media en rodilla, rostro, cuerpo, istmo y esplenio del cuerpo calloso. Sin embargo, hallaron una reducción de la FA significativa en la tribuna o pico en comparación con la FA rostral. Una FA más alta sólo en la tribuna del calloso correlacionaba significativamente con una menor puntuación en la escala de síntomas de Yale-Brown. Los resultados del estudio indican que en pacientes TOC se observa una anisotropía alterada de la sustancia blanca en el cuerpo calloso, que sugiere la presencia de anomalías microestructurales y anormalidades en la integridad de las fibras de la región prefrontal orbitaria, fibras que se extienden hacia la región rostral.

Kim et al. [36] aplicaron un novedoso método multivariante de análisis de datos estructurales con imágenes de resonancia magnética y tensor de difusión en 30 sujetos TOC no tratados y 34 controles. La cuantificación de las redes reveló alteraciones significativas de la sustancia gris y blanca en la corteza occipitales y parietales, así como una afectación de las conexiones interhemisféricas frontales y cerebelosas. Un dato clínico interesante es que las redes de sustancia blanca alrededor de los ganglios basales se correlacionaban con una subdimensión de síntomas del TOC, que denominaron “daño/comprobación”. Esta relación que hacen los autores con una de las dimensiones clínicas del TOC resulta importante, por cuanto la simple existencia de agrupaciones de síntomas diferentes sugiere la implicación de redes diferentes en el cerebro humano. En lo que respecta al fracaso relativo de los procesos inhibitorios cognitivos -que desencadenan las obsesiones- y conductuales -repeticiones compulsivas-, se apoya la existencia de dos vías córtico-subcorticales en la patogénesis del TOC: el bucle frontoestriatal (dorsolateral-caudado-estriado-tálamo), responsable de la inhibición conductual; y el bucle orbitofrontal (orbitofrontal-prefrontal medial-cingulado), que mediaría los procesos inhibitorios cognitivos. Estos fracasos tanto en sistemas inhibitorios cognitivos como motores pueden estar mediados por déficits neuropsicológicos en memoria, atención, planificación y toma de decisiones. Los déficits, a su vez, estarían relacionados con un

desequilibrio funcional entre hemisferios, como muestra la activación de las redes neurales por defecto positiva y negativa en el TOC y las mejoras en la sintomatología con la restauración del equilibrio mediante estimulación magnética transcranial de pulso único y pareado [37].

### Trastorno por déficit de atención/hiperactividad

Las denominadas “condiciones callosas” (callosal conditions) ocurren con mayor frecuencia en las personas con trastornos del desarrollo neuronal. Es bien conocida, además, la relación entre las anomalías producto del neurodesarrollo atípico (por ejemplo, en sujetos nacidos pretérmino), y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH). La probabilidad de que un niño pueda desarrollar TDAH aumentaría con cada semana que nace antes de la semana 40, de acuerdo con un estudio realizado sobre 1.2 millones de niños suecos nacidos entre 1987 y 2000, que fueron seguidos para determinar si tomaban medicación para el TDAH cuando tenían entre 6 y 19 años de edad [38]. De este modo, el riesgo sería entre un 40 y un 60% superior en los bebés nacidos moderadamente prematuros (semanas 32 a 33). Pero incluso entre los sujetos que nacieron entre las semanas 37 y 38, el riesgo es un 20% superior. Se ha sugerido, como explicación a estos hallazgos, la mielinización interrumpida o incompleta de las fibras transcallosas en el curso del neurodesarrollo, perturbación que persistiría en la edad adulta en, al menos, un tercio de los casos [39]. El grupo de Woodward [40] realizó el seguimiento de 110 niños nacidos muy pretérmino (menos de 32 semanas), y 113 nacidos a término, hasta los 4 años de edad. El estudio comprendía la evaluación de funciones cognitivas y el estudio de resonancia magnética de la integridad de la sustancia blanca. El grupo experimental (muy pretérmino), ejecutaba peor las tareas destinadas a medir el control ejecutivo, la atención selectiva, la flexibilidad cognitiva y la planificación, pero solo cuando presentaban hallazgos significativos en la neuroimagen. Este estudio, no obstante, no precisa qué tractos de sustancia blanca mostraban las anomalías estructurales.

De este modo, la bibliografía disponible parece apoyar la hipótesis de que la malformidad neonatal de la sustancia blanca, entre la que se encuentra el cuerpo calloso, juega un papel importante en la evolución de la



disfunción cognitiva adulta e incluso en la emergencia de un síndrome de inatención e hiperactividad, aunque solo recientemente se ha accedido al estudio neuroanatómico y funcional de estas áreas. Se ha visto entonces que su estructura, cuando se mide con FA, correlaciona negativamente con la inmadurez en el nacimiento pretérmino y se reduce considerablemente con la presencia de comorbilidad asociada, como puede ser la enfermedad respiratoria aguda o crónica del neonato o la sepsis [41]. Un metaanálisis de Aoki et al. [42] con más de 1.700 sujetos TDAH y con desarrollo típico, mostró un FA reducido de los primeros en istmo y cuerpo posterior, resultados morfológicamente congruentes con los obtenidos con resonancia magnética. Otros estudios amplían las anomalías a la región esplenial [43]–[45]. Se da la circunstancia de que, en todos los casos, hablamos de la conexión entre regiones corticales posteriores involucradas en el control atencional. Cuando revisamos los estudios sobre resonancia magnética funcional (RNMf), en cambio, lo que vemos por una parte es un incremento de actividad conectiva entre el córtex cingulado anterior dorsal (dACC) y el tálamo, cerebelo, ínsula y protuberancia, asociado a síntomas disautonómicos [46], y una conectividad reducida entre el dACC y regiones posteriores de la red atencional por defecto, que serían las responsables de la inatención y del pobre rendimiento en tareas que involucran la memoria de trabajo [47]. En relación al papel del esplenio, que conecta ambos lóbulos occipitales para formar el fórceps mayor, se ha sugerido su hipofunción en un paradigma de emparejamiento de estímulos visuales similar a la tarea tipo Stroop mencionada previamente en la esquizofrenia, en la que se presentaban estos estímulos en un mismo campo visual (condición intrahemisférica), o en hemicampos visuales cruzados (condición interhemisférica). En esta tarea, la presencia de síntomas autoinformados de TDAH adulto, especialmente la hiperactividad cuando se acompaña de síntomas de estrés y ansiedad, se asociaba con un menor tiempo de reacción en la condición interhemisférica [48]. Los autores concluyen que en el TDAH, al menos en lo que concierne a la información visual, un defecto inhibitorio en el esplenio calloso provocaría una respuesta interhemisférica mayor.

En cuanto a los estudios que incluyen la evaluación neuropsicológica, se han encontrado convergencias

entre el volumen del cuerpo calloso y una menor activación cortical medida por RNMf durante tareas de inhibición y control de la interferencia, tipo go/no-go, “stop-signal” y Stroop [49]. Sin embargo, un problema común a este y otros estudios que incluyen psicometrías, es que terminan involucrando a otras regiones como los circuitos frontoestriados, el dACC y el córtex parietal [50]. Una interesante línea de trabajo actual sobre el trastorno, es la que considera el TDAH como dos condiciones diferenciadas: el TDAH subtipo inatento (ADHD-I, en sus siglas en inglés), y el combinado inatento e hiperactivo-impulsivo (ADHD-C). Un grupo de radiólogos chinos analizaron las imágenes con tensor de difusión (DTI) de 84 sujetos entre los que se encontraban 28 controles sanos, 28 ADHD-I y 28 ADHD-C. Emplearon para ello medidas de anisotropía fraccional, difusividad radial y difusividad axial. Los resultados mostraron que el ADHD-I se relaciona con anomalías en áreas temporo-occipitales, en tanto el ADHD-C lo hace con esas mismas áreas y, además, con circuitos frontoestriados y frontolímbicos. Funcionalmente, las anomalías en el circuito motor del calloso representarían la mayor diferencia entre ambos subtipos del trastorno [51].

Cabe recordar, pese a las deficiencias metodológicas de muchos estudios que relacionan neuropsicología y neuroimagen, que los fenotipos conductuales y sus correlatos radiológicos cuentan a su vez con un perfil neurocognitivo específico. En este sentido, Tirapu-Ustárriz et al. [52] hablan del tempo cognitivo lento (TCL) como un cluster de síntomas distintivo del TDAH y lo encuadran en el modelo atencional de Posner y Petersen [53]. Según este, las funciones implicadas y más alteradas en ADHD-I serían la orientación atencional-controlada por la corteza parietal, giro precentral, corteza oculomotora, colículos superiores y tálamo- y la de vigilancia o atención sostenida (red frontoparietal derecha), en tanto que los hiperactivos-impulsivos añadirían además un déficit en la atención ejecutiva entendida como control inhibitorio, detección de errores y resolución de conflictos (corteza prefrontal y circuitos frontolímbicos).

## Conclusiones

Las diferencias en la anatomía y las funciones de los hemisferios cerebrales han sido el foco de


numerosas investigaciones en aras a establecer modelos explicativos de los trastornos mentales sobre la base de los mecanismos cerebrales subyacentes. Los datos que disponemos referidos a los determinantes hemisféricos del comportamiento proceden, en su mayoría, de evaluaciones comportamentales de sujetos con daño cerebral localizado, incluyendo cirugía de cerebro dividido, investigaciones electrofisiológicas (EEG, ERPs), y estudios de imagen cerebral (PET, fMRI, DTI). Estos estudios han producido resultados muy contradictorios por diversas razones. Por ejemplo, las consecuencias conductuales de una lesión asimétrica pueden ser debidas a la disfunción de un área específica o de un área no dañada que, secundariamente, afecte a la transferencia de información al área dañada. Por otro lado, dado que una interrupción de las estructuras corticales y subcorticales da como resultado una reducción en la activación cortical, probablemente los procesos más complejos y que requieren más activación son más susceptibles de ser afectados y esto puede ser interpretado como una disfunción específica del hemisferio relacionado. Así, en muchos casos, la apariencia de especificidad puede ser engañosa.

Respecto a la lateralización, podemos definir el término como la localización de una función específica en un lado del cerebro en preferencia al otro. Este proceso se considera una respuesta evolutiva de la organización cerebral a la complejidad ambiental. Su papel en la expresión de determinados trastornos mentales parece un tema importante. La emergencia de nuevas técnicas como la estimulación magnética transcraneal aplicada a cada hemisferio de forma alternativa, contribuirá a ampliar nuestros conocimientos sobre el papel de la especialización hemisférica en psicopatología. Y es que la lateralización funcional es, posiblemente, el principio que posibilita la flexibilidad y la capacidad de aprendizajes únicos con que cuenta la especie humana. Pero su emergencia filogenética requiere también de una cooperación eficiente entre los hemisferios, y en especial entre las regiones complementarias a uno y otro lado del eje sagital. Esta cooperación "horizontal" debe darse, sin duda, bajo la forma de una integración funcional y bajo el mismo principio organizativo que se ofrece como solución al "problema de enlace" referido a la experiencia consciente: la actividad cerebral -léase interhemisférica-

es altamente integrada y diferenciada, sostenida en la descarga de neuronas altamente especializadas bajo un principio jerárquico de organización funcional [1]. Es aquí donde el cuerpo calloso adquiere su particular importancia explicativa, como principal estructura comisural. De manera experimental, sabemos de la importancia de la integración cuando se combinan la información táctil entrante con el procesamiento del habla, una tarea enlentecida y errática en sujetos con anomalías del cuerpo calloso. Se conoce menos, en cambio, el mecanismo concreto por el cual el cuerpo calloso regula la transferencia horizontal cuando hay información conflictiva. Hay teorías que sugieren un papel excitatorio de la estructura y otras que, por el contrario, apuestan por mecanismos inhibitorios. Quizá la segunda teoría resulte más congruente con el mencionado principio de lateralización madurativa que implica la transferencia de la dominancia desde el "hemisferio de la novedad" (el hemisferio derecho), al "hemisferio de la regularidad" (el izquierdo). Según esta, un cuerpo calloso de mayor tamaño favorecería la lateralización funcional al inhibir la misma área en el hemisferio contralateral [54].

En resumen: si el cuerpo calloso no inhibe el hemisferio no dominante –por lo general el hemisferio derecho– en el curso del desarrollo, entonces no se producirá la lateralización de esa función hacia el hemisferio dominante. Si se produce algún grado de atrofia, agenesia o, simplemente, un defecto conectivo aberrante en el cuerpo calloso, la lateralización y especialización hemisférica se verá comprometida y con ella nuestra capacidad para mantener la coherencia y unidad de nuestra vida mental. Este problema no afectaría solamente a la capacidad de la persona para responder a la redundancia estimular e inhibir la actividad cognitiva y motora no ajustada a la situación ambiental (como ocurre, con diferentes expresiones sindrómicas, en la esquizofrenia, el TOC y el TDAH), sino también para alcanzar la seguridad y estabilidad emocional para comprender cómo funciona la realidad y nosotros en ella. En palabras de los autores clásicos que mencionamos en la introducción, la lateralización funcional madurativa es la que permitirá, en esencia, desarrollar el lenguaje y activar al "intérprete" de nuestro hemisferio cerebral dominante. El cerebro siempre buscará la coherencia, el mantenimiento de nuestro statu quo, antes que someternos

a un cuestionamiento de nuestro “yo”. Esto último nos conduciría a una revisión de nuestra “autoconciencia” con todo lo que ello supone, como es someter nuestro sistema de ideas a un cambio de paradigma.

Como señalaba brillantemente William James [55]: “...la mente trabaja con los datos que recibe como un escultor trabaja con su bloque de piedra. En cierto modo, la estatua estaba encerrada ahí desde el principio de los tiempos. Pero no era la única, había otras muchas en el mismo bloque, todas diferentes. Si queremos podemos remontarnos con nuestra razón hasta esa negra continuidad de espacio y nubes de átomos en movimiento que, según la ciencia, es el único mundo real. Pero el mundo en el que vivimos y que sentimos es aquel que nuestros antepasados y nosotros mismos hemos extraído de ese otro mundo como si fuéramos escultores, simplemente rechazando parte del material que se nos ofrecía. ¡Otros escultores extraerían otras estatuas de la misma piedra! ¡Otras mentes extraerían otros mundos del mismo caos monótono e inexpresivo! Mi mundo es uno solo entre millones igualmente contenidos e igualmente reales para los que sean capaces de abstraerlos”. 

Received: 23/09/2017

Accepted: 13/12/2017

## REFERENCIAS

- [1] J. Díaz-Leiva and J. Tirapu-Ustárroz, "Aproximación a un modelo neuropsicológico explicativo de los trastornos mentales basado en lo síndromes de desconexión," *Cuad. Neuropsicol.*, vol. 2, no. 11, pp. 42–55, 2017.
- [2] RW. Sperry "Lateral specialization in the surgically separated hemispheres," in *Neuroscience: Third Study Program*, MIT Press., F. Schmi and F. Worden, Eds. Cambridge, 1974.
- [3] MS. Gazzaniga and RW. Sperry "Language after section of the cerebral commissures," *Brain*, vol. 90, no. 1, pp. 131–48, 1967.
- [4] S. Springer and G. Deutsch, *Left brain, right brain*, Third rev. New York: W.H.Freeman & Co Ltd, 1989.
- [5] E. Goldberg and L. Costa, "Hemisphere differences in the acquisition and use of descriptive systems," *Brain Lang*, vol. 14, no. 1, pp. 144–73, 1981.
- [6] R. Joseph, "The neuropsychology of development: Hemispheric laterality, limbic language, and the origin of thought," *J. Clin. Psychol.*, vol. 38, pp. 4–33, 1982.
- [7] E. Goldberg, *The executive brain: frontal lobes and the civilized mind*. New York: Oxford University Press, 2002.
- [8] V. Ramachandran and S. Blakeslee, *Fantasma en el cerebro: los misterios de la mente al descubierto*. Barcelona: Debate, 1999.
- [9] M. Gazzaniga, *¿Quién manda aquí?* Barcelona: Paidós Transiciones, 2012.
- [10] E. Lis, B. Greenfield, M. Henry, J. Guile, and G. Dougherty, "Neuroimaging and genetics of borderline personality disorder: a review," *J. Psychiatry Neurosci.*, vol. 32, no. 3, 2007.
- [11] R. Rossi, M. Lanfredi, M. Pievani, M. Boccardi, PE. Rasser, ..., and B. Frisoni, "Abnormalities in cortical gray matter density in borderline personality disorder," *Eur. Psychiatry*, vol. 30, no. 2, pp. 221–227, Feb. 2015.
- [12] R. Meares, A. Schore, and D. Melkonian, "Is borderline personality a particularly right hemispheric disorder? A study of P3a using single trial analysis," *Aust. New Zeal. J. Psychiatry*, vol. 45, no. 2, pp. 131–139, Feb. 2011.
- [13] LM. Williams, A. Sidis, and E. Gordon, "'Missing links' in borderline personality disorder: loss of neural synchrony relates to lack of emotion regulation and impulse control," *J Psychiatry Neurosci*, vol. 31, no. 3, pp. 181–8, 2006.
- [14] van ZP. Mori, S. Wakana, and LM. Nagae-Poetscher, *MRI atlas of human white matter*. Amsterdam: Elsevier, 2005.
- [15] O. Devinsky and D'Esposito, *Neurology of Cognitive and Behavioral Disorders*. New York: Oxford University Press, 2004.
- [16] D. Hecht, "Depression and the hyperactive right-hemisphere," *Neurosci. Res.*, vol. 68, no. 2, pp. 77–87, Oct. 2010.
- [17] MM. Mesulam, *Principles of behavioral and cognitive neurology*. New York: Oxford University Press, 2000.
- [18] X. Chang, YB. Xi, LB. Cui, HN. Wang, JB. Sun, ..., and H. Yin, "Distinct inter-hemispheric dysconnectivity in schizophrenia patients with and without auditory verbal hallucinations," *Sci. Rep.*, vol. 5, no. 1, p. 11218, Sep. 2015.
- [19] RL. Mitchell, "Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere?," *Brain*, vol. 128, no. 5, pp. 963–978, Mar. 2005.
- [20] M. Annet, "A classification of hand preference by association analysis," *Br. J. Psychol.*, vol. 61, no. 3, pp. 303–321, Aug. 1970.
- [21] A. Angrilli, C. Spironelli, T. Elbert, T. J. Crow, G. Marano, and L. Stegagno, "Schizophrenia as failure of left hemispheric dominance for the phonological component of language," *PLoS One*, vol. 4, no. 2, p. e4507, Feb. 2009.

- [22]S. Guo, KM. Kendrick, J. Zhang, M. Broome, R. Yu, Z. Liu, and J. Feng, "Brain-wide functional inter-hemispheric disconnection is a potential biomarker for schizophrenia and distinguishes it from depression," *NeuroImage Clin.*, vol. 2, pp. 818–826, 2013.
- [23]P. Tigges, R. Mergl, T. Frodl, EM. Meisenzahl, J. Gallinat, ..., and U. Hegerl, "Digitized analysis of abnormal hand-motor performance in schizophrenic patients," *Schizophr. Res.*, vol. 45, no. 1–2, pp. 133–43, Sep. 2000.
- [24]R. Niethammer, "Genetic influence on laterality in schizophrenia? A twin study of neurological soft signs," *Am. J. Psychiatry*, vol. 157, no. 2, pp. 272–274, Feb. 2000.
- [25]PW. Woodruff, IC. McManus, and AS. David, "Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 58, no. 4, pp. 457–61, Apr. 1995.
- [26]AS. David, "Schizophrenia and the corpus callosum: developmental, structural and functional relationships.," *Behav. Brain Res.*, vol. 64, no. 1–2, pp. 203–11, Oct. 1994.
- [27]C. Benkelfat, TE. Nordahl, WE. Semple, AC. King, DL. Murphy, and RM. Cohen, "Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Patients treated with clomipramine.," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 47, no. 9, pp. 840–8, Sep. 1990.
- [28]CE. Hoehn-Saric, GD. Pearlson, GJ. Harris, and SR. Machlin, "Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients," *Am. J. Psychiatry*, vol. 148, no. 9, pp. 1243–1245, Sep. 1991.
- [29]LR. Baxter, JM. Schwartz, KS. Bergman, MP. Szuba, BH. Guze, JC. Mazziotta, A. Alazraki, CE. Selin, HK. Ferng, P. Munford, "Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 49, no. 9, pp. 681–9, Sep. 1992.
- [30]PR. Szeszko, D. Robinson, JM. Alvir, RM. Bilder, T. Lencz, M. Ashtari, H. Wu, and B. Bogerts "Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 56, no. 10, pp. 913–9, Oct. 1999.
- [31]BD. Greenberg, MS. George, JD. Martin, J. Benjamin, TE. Schlaepfer, M. Altemus, EM. Wassermann, RM. Post, DL. Murphy, "Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study," *Am. J. Psychiatry*, vol. 154, no. 6, pp. 867–869, Jun. 1997.
- [32]IM. Rosso, EA. Olson, JC. Britton, SE. Stewart, G. Papadimitriou, WD. Killgore, N. Makris, S. Wilhelm, MA. Jenike, and SL. Rauch, "Brain white matter integrity and association with age at onset in pediatric obsessive-compulsive disorder," *Biol. Mood Anxiety Disord.*, vol. 4, no. 1, p. 13, Dec. 2014.
- [33]T. Silk, J. Chen, M. Seal, and A. Vance, "White matter abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder," *Psychiatry Res. Neuroimaging*, vol. 213, no. 2, pp. 154–160, Aug. 2013.
- [34]M. Di Paola, E. Luders, IA. Rubino, A. Siracusano, G. Manfredi, P. Girardi, G. Martinotti, PM. Thompson, YT. Chou, AW. Toga, C. Caltagirone, and G. Spalletta G., "The structure of the corpus callosum in obsessive compulsive disorder," *Eur. Psychiatry*, vol. 28, no. 8, pp. 499–506, Oct. 2013.
- [35]Y. Saito, K. Nobuhara, G. Okugawa, K. Takase, T. Sugimoto, M. Horiuchi, C. Ueno, M. Maehara, N. Omura, H. Kurokawa, K. Ikeda, N. Tanigawa, S. Sawada, and T. Kinoshita, "Corpus callosum in patients with obsessive-compulsive disorder: diffusion-tensor imaging study," *Radiology*, vol. 246, no. 2, pp. 536–542, Feb. 2008.
- [36]SG. Kim, WH. Jung, SN. Kim, JH. Jang, and JS. Kwon, "Alterations of gray and white matter networks in patients with obsessive-compulsive disorder: A multimodal fusion analysis of structural MRI and DTI using mCCA+jICA," *PLoS One*, vol. 10, no. 6, p. e0127118, Jun. 2015.



- [37] Ó. F. Gonçalves, S. Carvalho, J. Leite, F. Pocinho, J. Relvas, and F. Fregni, "Obsessive Compulsive Disorder as a functional interhemispheric imbalance at the thalamic level," *Med. Hypotheses*, vol. 77, no. 3, pp. 445–447, Sep. 2011.
- [38] K. Lindstrom, F. Lindblad, and A. Hjern, "Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren," *Pediatrics*, vol. 127, no. 5, pp. 858–865, May 2011.
- [39] J. Buchmann, A. Wolters, F. Haessler, S. Bohne, R. Nordbeck, and E. Kunesch, "Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 114, no. 11, pp. 2036–42, Nov. 2003.
- [40] L.J. Woodward, C.A. Clark, V.E. Pritchard, P.J. Anderson, and T.E. Inder, "Neonatal white matter abnormalities predict global executive function impairment in children born very preterm," *Dev. Neuropsychol.*, vol. 36, no. 1, pp. 22–41, Jan. 2011.
- [41] N. Tusor, T. Arichi, S. J. Counsell, and A. D. Edwards, "Brain development in preterm infants assessed using advanced MRI techniques," *Clin. Perinatol.*, vol. 41, no. 1, pp. 25–45, Mar. 2014.
- [42] Y. Aoki, S. Cortese, and F. X. Castellanos, "Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion," *J. Child Psychol. Psychiatry*, Jul. 2017.
- [43] L. Chen, X. Hu, L. Ouyang, N. He, Y. Liao, Q. Liu, et al, "A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 68, pp. 838–847, Sep. 2016.
- [44] E.M. Valera, S.V. Faraone, K.E. Murray, and L.J. Seidman, "Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder," *Biol. Psychiatry*, vol. 61, no. 12, pp. 1361–1369, Jun. 2007.
- [45] A.D. Hutchinson, J.L. Mathias, and M.T. Banich, "Corpus callosum morphology in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analytic review.," *Neuropsychology*, vol. 22, no. 3, pp. 341–349, 2008.
- [46] L. Tian, T. Jiang, M. Liang, Y. Zang, Y. He, M. Sui, Y. Wang, "Enhanced resting-state brain activities in ADHD patients: A fMRI study," *Brain Dev.*, vol. 30, no. 5, pp. 342–348, May 2008.
- [47] F.X. Castellanos, D.S. Margulies, C. Kelly, L.Q. Uddin, M. Ghaffari, ..., and J. Rotrosen, "Cingulate-precuneus interactions: A new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder," *Biol. Psychiatry*, vol. 63, no. 3, pp. 332–337, Feb. 2008.
- [48] M.H. Mohamed, N.A. Börger, R.H. Geuze, and J.J. van der Meere, "Self-reported ADHD symptoms and interhemispheric interaction in adults: A dimensional approach," *Behav. Neurol.*, vol. 2015, pp. 1–10, 2015.
- [49] V. Emond, C. Joyal, and H. Poissant, "Neuroanatomie structurelle et fonctionnelle du trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)," *Encephale.*, vol. 35, no. 2, pp. 107–114, Apr. 2009.
- [50] R.M. Roth and A.J. Saykin, "Executive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: cognitive and neuroimaging findings," *Psychiatr. Clin. North Am.*, vol. 27, no. 1, pp. 83–96, Mar. 2004.
- [51] D. Lei, J. Ma, X. Du, G. Shen, X. Jin, and Q. Gong, "Microstructural abnormalities in the combined and inattentive subtypes of attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study," *Sci. Rep.*, vol. 4, no. 1, p. 6875, May 2015.
- [52] J. Tirapu-Ustárroz, B.M. Ruiz-García, P. Luna-Lario, and P. Hernáez-Goñi, "Sluggish cognitive tempo: an updated review," *Rev. Neurol.*, vol. 61, no. 7, pp. 323–31, Oct. 2015.

- [53] M. I. Posner and S. E. Petersen, "The attention system of the human brain," *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 13, no. 1, pp. 25–42, Mar. 1990.
- [54] L. van der Knapp, "The corpus callosum and brain hemisphere communication: how does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer?," Utrecht University, 2010.
- [55] W. James, *The principles of psychology*. New York: Holt (citada la edición de Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1983), 1890.