

Anatomia funzionale delle aree cerebrali «dominanti»

Stefano De Santis, Francesco Saverio Pastore, Marco Artico, Renato Giuffrè

Riassunto. *Anatomia funzionale delle aree cerebrali «dominanti».* A partire dal XIX secolo si è acquisito che le funzioni complesse hanno un controllo in sede corticale. Diversi studi sperimentali hanno dimostrato un'ampia diffusione della lateralizzazione funzionale nel regno animale. Più in dettaglio va rilevato che, nelle diverse fasi della neurogenesi, il processo di morte neuronale (sottoposto a svariate influenze quali la maggiore o minore disponibilità di fattori neurotrofici e la presenza di ormoni sessuali circolanti) è un momento fondamentale per la successiva organizzazione anatomo-funzionale. Dal punto di vista prettamente anatomico è interessante osservare come aree corticali e strutture anatomiche funzionalmente connesse con il linguaggio presentino un'asimmetria di sviluppo, ovvero una peculiare attività biochimica. Ad esempio, il *planum temporale* (PT) presenta una lunghezza maggiore a sinistra; l'area 22 dell'emisfero sinistro presenta una più intensa attività della colina-acetil-transferasi; il nucleo laterale posteriore talamico presenta maggiori dimensioni a sinistra; la norepinefrina, infine, risulta essere particolarmente concentrata nella regione del pulvinar. Il concetto che ciascun emisfero presenti specifiche competenze ha trovato conferma negli studi neuropsicologici, neurofisiologici o di *neuroimaging* funzionale (PET, SPECT). In particolare, l'emisfero sinistro sembrerebbe predisposto per compiti verbali, mentre il destro risulterebbe superiore nell'affrontare problemi percettivo-spaziali. La funzione del linguaggio prevede l'impiego di diverse vie circuitali con conseguente attivazione-inattivazione di molteplici aree corticali e strutture sottocorticali, con peculiari competenze funzionali. In conclusione, il concetto di «dominanza» cerebrale ha lasciato dunque il posto a quello di «lateralizzazione» di alcune funzioni, in parte geneticamente predeterminata, in parte frutto dell'interazione con il microambiente organico e con il macroambiente esterno.

Parole chiave: lateralizzazione, dominanza cerebrale, asimmetria, neurochimica.

Summary. Since XIX century, it has been assessed that complex functions are controlled by cortical areas. Experimental studies have proved a large diffusion of functional lateralization in animals. During the neurogenesis the cell death mechanism (subjected to several inputs as availability of trophic materials or sex hormones) is an

important moment for subsequent functional-anatomical organization. About anatomy, it has been observed that cortical areas and anatomic structures functionally connected with language have an asymmetric development or a specific biochemical activity. For example, the *planum temporale* is larger on the left side; the activity of choline acetyltransferase is more intensive into the area 22 of the left hemisphere; the thalamic lateralis posterior nucleus is larger on the left side; norepinephrine, then, is concentrated on the pulvinar. The statement that each hemisphere shows specific skills has been confirmed by neuropsychological, neurophysiological and functional neuroimaging studies. The left hemisphere would seem to be wired for verbal tasks, whereas the right one would be superior in solving perceptive-spatial problems. The speech function uses different circuits with consequent activation-inactivation of numerous cortical areas and subcortical structures, with particular functional competences. The conception of cerebral «dominance» have been replaced by «lateralization» of some functions, partly genetically predetermined, partly subsequented to environmental influences.

Key words: laterality, cerebral dominance, asymmetry, neurochemistry.

Cenni storici

La consapevolezza che funzioni complesse quali l'espressione verbale abbiano un controllo in sede corticale, è divenuta patrimonio della comunità scientifica solo a partire dal XIX secolo.

Marc Dax⁹, nel 1836, fu il primo a focalizzare l'attenzione sull'associazione tra lesione dell'emisfero sinistro ed afasia. Fu invece Broca¹⁴, nel 1861, che introdusse il concetto di dominanza emisferica, basandosi sull'evidenza che i soggetti afasici da lui studiati presentavano lesioni a limitate regioni dell'emisfero sinistro. Al francese va inoltre il merito di aver indicato che traumi all'emisfero sinistro occorsi alla nascita o nei primissimi periodi della vita non precludono il normale sviluppo del linguaggio¹⁵.

Sotto il profilo fisiologico nel XIX secolo il fine della stimolazione elettrica del cervello era di stabilire se la corteccia cerebrale fosse «eccitabile» o meno⁷².

Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi «Tor Vergata», Roma.

Presentato in parte al XLIII Congresso della Società Italiana di Neurochirurgia, Taormina, 16-19 ottobre 1994.

Presto fu chiaro che la tecnica poteva essere utilizzata per identificare topograficamente le regioni corticali funzionalmente rilevanti. Nel 1870 Fritsch e Hitzig³⁷ attuarono l'applicazione di corrente galvanica attraverso le regioni occipitali e temporali di crani umani con conseguenti movimenti dei globi oculari. Bartholow⁵, per mezzo di corrente faradica, attraverso aree osteolitiche craniche causate da una neoplasia, stimolò la porzione anteriore del lobo parietale di entrambi i lati registrando contrazioni muscolari controlaterali della mano, del braccio e della gamba, nonché della muscolatura del collo. Anche Cushing²⁵, nel 1909, contribuì agli studi in questo campo (figura 1).

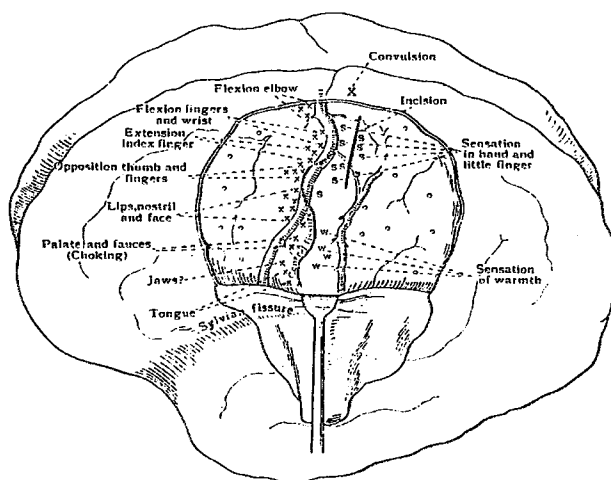


Figura 1. - Risposte motorie e sensitive controlaterali, in seguito ad elettrostimolazione a mezzo di corrente faradica in sede intraoperatoria (Cushing, disegno originale, 1909).

Embriologia

La teoria secondo la quale la lateralizzazione cerebrale è una caratteristica umana, è stata definitivamente abbandonata all'inizio degli anni settanta, sulla base di quanto andava emergendo dagli studi sperimentali.

In proposito, una stretta analogia con la lateralizzazione del linguaggio dell'uomo è emersa dallo studio sul controllo neuronale del canto nel migliarino «fringilla coelebs»⁶⁶. È stato documentato che la sezione del nervo ipoglosso di sinistra, dopo che la funzione del canto si era sviluppata, determinava una cospicua distruzione di gran parte di tale funzione; viceversa la sezione del nervo ipoglosso destro comportava modeste alterazioni. Questo è l'equivalente del controllo sinistro emisferico del linguaggio umano⁶¹. In una successiva analisi ontogenetica è emerso che l'ipoglosso destro assicura il controllo per le alte frequenze, che si manifestano in un secondo tempo, mentre l'ipoglosso sinistro controlla gran parte delle rimanenti componenti del canto⁶⁷.

Altri Autori⁸⁸, inoltre, hanno dimostrato una «dominanza» destro-emisferica per la funzione spaziale e l'emotività nei ratti, ciò ad ulteriore sostegno che la lateralizzazione funzio-

nale è ampiamente diffusa nel regno animale^{7,43} e perciò, filogeneticamente, con tutta probabilità molto antica.

L'estrema specializzazione funzionale e la duplicazione di organo o di funzione sono caratteristiche che, nell'evoluzione biologica, portano ad un conflitto di tendenze, prevalendo l'una o l'altra nei vari casi. La seconda mostra una pronta capacità vicariante associata però ad una minore efficienza, che rappresenta invece per la prima una vantaggiosa e sviluppatissima peculiarità.

Nello sviluppo corticale un momento cruciale per penetrare i meccanismi alla base dell'organizzazione anatomico-funzionale è il processo di morte neuronale che conduce ad una drastica riduzione del numero di tali cellule. Tale evento regressivo appare strettamente collegato al dispiegarsi delle diverse fasi della neurogenesi, come molteplici studi sperimentali hanno dimostrato²¹. Infatti la morte cellulare rappresenterebbe il plastico mezzo per adattare la grandezza di una popolazione neuronale alle dimensioni del proprio target, inteso in senso spaziale e/o di complessità funzionale. Al riguardo, le più convincenti evidenze sperimentali²¹ sono che, eliminando il target prima che la proliferazione assonale sia stata completata, la morte neuronale risulta completa e che l'eliminazione parziale della popolazione target sia seguita analogamente da un proporzionale incremento della morte cellulare neuronale.

L'esistenza di una perdita assonale (assone in toto od un suo collaterale) senza la contestuale degenerazione del soma ed il fatto che la competizione assonale, più che riguardare i siti post-sinaptici, sembra dipendere dalla disponibilità di fattori neurotrofici presenti nella popolazione target, fanno degli eventi regressivi durante la neurogenesi dei processi finemente regolati e complessi, potendo condurre, in relazione a diversi stimoli, ad una completa riorganizzazione dell'intera rete neurale.

Il riflesso di queste considerazioni embriogenetiche sull'asimmetria dello sviluppo anatomico-funzionale è dunque evidente.

Ad esempio, è stato dimostrato^{99,103} che l'area del corpo calloso – e quindi, in termini microscopici, il numero degli assoni che la costituiscono – è maggiore nei soggetti mancini od ambidestri, rispetto ai destrimani; pertanto, la perdita assonale, associata o meno alla morte cellulare, durante lo sviluppo embrionario potrebbe contribuire a costituire una delle basi anatomiche della lateralizzazione di funzione. Inoltre, il riscontro che la correlazione tra dimensioni del corpo calloso e prevalenza funzionale della mano si è manifestata solo nel sesso maschile^{99,100,103}, ha fatto ipotizzare che influenze ormonali possano svolgere un ruolo nel definire la lateralizzazione di funzione. L'assunto, in particolare, è che bassi livelli di testosterone efficaci condurrebbero a fenomeni regressivi nello sviluppo delle regioni temporo-parietali e sarebbero associati a mancinità e minore asimmetria funzionale¹⁰⁰. Elementi di conferma sperimentale pervengono da studi⁸⁹ in cui, nel feto di scimmia maschio (e non nella femmina), è stata evidenziata un'asimmetria dei recettori per gli androgeni, che risultano essere quantitativamente maggiori in sede temporale sinistra e nella regione frontale destra. Nei soggetti con sindrome di Klinefelter è stato riscontrato un più alto tasso di mancini^{63,101} ed una minore asimmetria funzionale^{64,101}, mentre in soggetti con iperplasia surrenalica non è stato riscontrato un incremento dell'incidenza di mancini⁶².

Altri studi sperimentali hanno dimostrato come la migrazione cellulare e la disposizione citoarchitettomica successiva possa in qualche misura risentire dell'effetto degli ormoni

sessuali circolanti. Gli estrogeni nel ratto rafforzano la maturazione corticale e la mielogenesi^{24,47}, mentre gli androgeni interferiscono con questi effetti sia in vitro che in vivo⁹³.

Altri autori⁴³, tuttavia, assegnano al testosterone una valenza differente nello sviluppo. Tale ormone potrebbe in qualche modo ritardare lo sviluppo di alcune aree corticali, favorendo perciò indirettamente la crescita di aree dell'emisfero controlaterale topograficamente analoghe, nonché di aree diverse nell'ambito dello stesso emisfero. Le aree «privilegiate» si caratterizzano non solo per un maggior numero di cellule neuronali, ma soprattutto per un netto incremento delle connessioni interneuronali ipsi-controlaterali, substrato anatomico, questo, di un'area funzionalmente prevalente.

In linea generale – indipendentemente dalle divergenze riscontrate in letteratura sulle modalità d'azione – appare plausibile l'ipotesi che influenze legate al sesso svolgano un ruolo nel modulare ed influenzare lo sviluppo neurale.

Il riscontro che nei bambini vi è una più alta percentuale di afasia in conseguenza di lesioni unilaterali all'emisfero destro⁶ ha permesso di ipotizzare che la funzione del linguaggio rafforza il grado di lateralizzazione durante l'infanzia, raggiungendo la conformazione finale in età puberale⁵⁵. Tale tesi non sembra più sostenibile sulla base di evidenze anatomiche, neuropsicologiche e neurofisiologiche. Infatti, a partire dalla 29^a settimana di vita intrauterina, si rende manifesta un'asimmetria del *planum temporale* (che è costituito dalla superficie craniale della porzione posteriore della circonvoluzione temporale superiore)⁹⁸. Le procedure di ascolto dicotico, eseguite su bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni, hanno inoltre evidenziato una prevalenza nella percezione uditiva a destra, che non si modifica con l'età. D'altro canto le metodiche neuropsicologiche riguardanti l'identificazione di fonemi non coinvolgono complessi sistemi del linguaggio ed è verosimile che processi più elevati (sintattici, semantici) si lateralizzino successivamente¹⁷. A tale proposito vi è da ricordare che test cognitivi visivi hanno evidenziato che una superiorità del campo visivo destro si palesa nella tarda infanzia, ovvero bambini più grandi presentano una più compiuta superiorità del campo visivo destro. Tali evidenze suggeriscono che occorrono delle modificazioni con lo sviluppo per cui l'emisfero sinistro risulta coinvolto in misura progressivamente crescente nei processi sequenziali di identificazione di parole, numeri; in altre parole l'emisfero sinistro risulta maggiormente coinvolto in compiti di elevata valenza semantica^{10,19}.

Anatomia

Storicamente, stabilito che un emisfero «domina» sull'altro per specifiche funzioni, gli studi anatomici si sono indirizzati alla ricerca di differenze morfologiche (macroscopiche, citoarchitettoniche) che sostanziasero le differenze funzionali. Diverse sono state le strutture, le regioni oggetto di studio. Sul finire del XIX secolo due studi^{23,29} dimostrarono che la scissura di Silvio presenta un decorso differente nei due emisferi: a destra risulta più corta, curva in modo netto in direzione rostrale, terminando in posizione più alta rispetto alla scissura di sinistra. Tale riscontro è un indice indiretto che l'opercolo parietale che forma il tetto della valle silviana è più grande a sinistra; dato, questo, confermato in epoca più recente dall'analisi angiografica del decorso delle arterie cerebrali medie⁵⁴. Un'asimmetria destra-sinistra è stata documentata inoltre nella conformazione del solco e del giro tem-

porale trasverso a livello della superficie superiore del lobo temporale^{48,78}, evidenziando altresì come un duplice giro di Heschl è più di frequente riscontro a destra⁷⁸.

Una specifica e particolare attenzione è stata rivolta al *planum temporale* (PT), cioè alla superficie craniale della porzione posteriore della circonvoluzione temporale superiore, situata posteriormente al giro temporale trasverso. L'interesse deriva dal fatto che il PT si trova entro la regione di Wernicke, pertanto il riscontro di una asimmetria di esso nei due emisferi presenta delle ovvie implicazioni da un punto di vista funzionale. Nel 1968 uno studio su cento reperti autoptici⁴² dimostrò che il PT di sinistra presenta una lunghezza maggiore nel 65% dei casi (figura 2). Questa prevalenza del PT di sinistra, seppure con percentuali diverse, è stata confermata da studi successivi^{38,65,92,102}. La non omogeneità dei valori percentuali è da imputare verosimilmente alla mancata codificazione della metodica che li rende quindi non confrontabili. L'asimmetria del PT è stata riscontrata sia nei feti – rendendosi manifesta alla 29^a settimana di gestazione⁹⁸ – che dei neonati^{65,98,102}. Nessuna differenza di sesso è stata documentata.

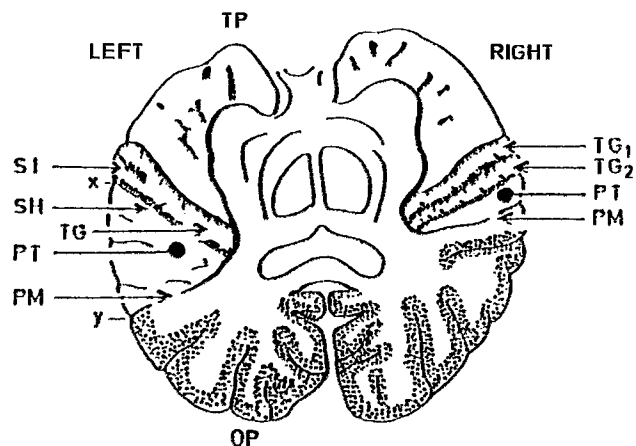


Figura 2. - Superficie craniale dei lobi temporali umani di una sezione che passa in ciascun lato nel piano della scissura di Silvio. Il *planum temporale* (PT) è delimitato in ogni emisfero anteriormente dal solco di Heschl (SH); il suo margine posteriore è indicato con PM. In questo cervello vi è una sola circonvoluzione trasversa di Heschl (TG) a sinistra, due invece a destra (TG₁, TG₂). SI: solco di Bech, TP: polo temporale, OP: polo occipitale (Geschwind e Levitsky, 1968).

Un'altra zona funzionalmente correlata con il linguaggio, oggetto di studi, è stata l'opercolo frontale. Sono stati presi in esame la *pars opercularis* da sola³⁹, la *pars opercularis* associata in parte o completamente con la *pars triangularis* (PT)^{65,98}. Questi esami macroscopici non hanno evidenziato una sostanziale asimmetria tra i due lati. Si discosta da tale reperto uno studio italiano³² in cui, estendendo la misurazione alla porzione intrasulcare, si documenta una prevalenza sinistra nel 75% dei casi.

Un'analisi strutturale di questa regione ha posto in evidenza una maggiore lunghezza dei dendriti di basso ordine a livello della *pars opercularis* e *pars triangularis* di destra mentre l'arborizzazione dendritica di alto ordine prevale a sinistra⁸⁶. È lecito supporre, quindi, che l'area di destra si svilup-

più precocemente nel primo anno di vita, quando i dendriti di basso ordine si stanno costituendo, mentre i dendriti di alto ordine appaiono in un secondo tempo, quando l'attività motoria si rende manifesta e quando compaiono compiti di pertinenza dell'emisfero sinistro, per cui l'area 44 di sinistra diviene strutturalmente più complessa⁸⁶.

Recentemente si è confermata una asimmetria del PT e della PTr a vantaggio dell'emisfero sinistro, statisticamente significativa nei destrimani³⁴.

Da segnalare che l'imaging funzionale (PET) ha documentato un'evoluzione metabolica parallela alla sinaptogenesi²⁰: il consumo di glucosio alla nascita è più basso rispetto ai valori degli adulti; dall'età di tre-quattro anni fino agli otto anni la richiesta metabolica aumenta invece notevolmente. Il periodo di massima espansione sinaptica e dendritica corrisponderebbe al periodo di maggiore plasticità cerebrale.

Un contributo significativo alla definizione più puntuale e precisa del rapporto vigente tra asimmetria strutturale e diversa espressione funzionale dei due emisferi viene portato dagli studi citoarchitettonici. L'area temporoparietale (Tpt) che corrisponde alla porzione posteriore dell'area 22 di Brodmann, occupa la porzione posteriore del PT nonché buona parte della circonvoluzione temporale superiore. Si è documentato che l'asimmetria del PT è in funzione della differenza quantitativa di questa area, ipotizzando perciò che un'evidente asimmetria dell'area Tpt si traduca, sul piano funzionale, in una marcata lateralizzazione del linguaggio che apparirà invece più sfumata in caso di simmetria dell'area Tpt³⁸. Recentemente è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa (a vantaggio della porzione sinistra) riguardo al numero degli elementi cellulari che compongono il PT⁹¹. Sotto il profilo biochimico, inoltre, l'area 22 dell'emisfero sinistro presenta una più intensa attività della colinacetil-transferasi statisticamente significativa³. Appare interessante notare che tale asimmetria, di riscontro nei soggetti adulti, inverte la direzione in età fetale (età gestazionale dei campioni 26^a-40^a settimana), a testimonianza di una diversa velocità di sviluppo delle sinapsi colinergiche nei due lobi temporali¹³.

In tema di aree funzionalmente connesse con il linguaggio, l'area 45 contiene una subpopolazione di neuroni magnopiramidali quantitativamente maggiore a sinistra⁴⁶. È stata documentata inoltre una lateralizzazione sinistra dell'area PG (corrispondente all'area 39 di Brodmann nel giro angolare), solo se è presente una contestuale asimmetria del PT³¹. Evidenze sperimentali forniscono ulteriori dati al riguardo: l'area PG riceve afferenze dall'area Tpt^{59,76}, risultando altresì collegata con alcuni nuclei del talamo e suggerendo, da un punto di vista funzionale, che la suddetta area oltre ad integrare afferenze sensoriali polimodali⁵⁷ presenta una correlazione con le funzioni del linguaggio³¹.

Circa gli aspetti funzionalmente correlati del talamo, i dati della letteratura – ricavati da studi clinici e sperimentali – sono a sostegno dell'ipotesi che alcuni nuclei di esso possano avere un ruolo nei processi inerenti la produzione verbale^{58,94}. Infatti sono state riportate queste evidenze: 1) un caso di afasia è sopravvenuto in conseguenza di una modesta emorragia a livello del pulvinar⁷⁷; 2) la talamotomia del nucleo ventrolaterale (VL) può comportare disfasia – caratterizzata da parafasia (disturbo della comprensione del linguaggio)^{8,95}; 3) la stimolazione di questo nucleo dà luogo ad anomia^{70,71}. Sotto il profilo anatomico occorre ricordare che il VL presenta connessioni con l'area premotoria (l'area di Broca è una porzione di essa e riceve cospicue afferenze da questo nucleo)² nonché con l'area

supplementare motoria¹² ed una lesione a tale livello potrebbe anche, in teoria, comportare dei disturbi del linguaggio.

Un'asimmetria delle dimensioni è stata documentata a carico del nucleo laterale posteriore talamico (LP) a vantaggio di quello di sinistra³⁰. Inoltre è stata segnalata una perdita del patrimonio cellulare del suddetto nucleo in conseguenza di una lesione localizzata a livello di: opercolo parietale, giro sopramarginale, giro angolare⁹⁶. Va inoltre rilevato un possibile coinvolgimento nella funzione del linguaggio da parte del nucleo ventrale anteriore (VA), essendo esso collegato sia con l'area premotoria⁵¹ che con l'area supplementare motoria¹².

Uno studio biochimico, infine, ha documentato l'esistenza di un'asimmetria nella distribuzione di un neurotrasmettitore: la norepinefrina, infatti, risulta essere particolarmente concentrata nella regione del pulvinar a sinistra⁶⁸.

Per quanto concerne l'interrelazione funzionale tra i due emisferi, è doveroso rivolgere l'attenzione alla struttura anatomica che la consente: il corpo calloso. Sotto il profilo anatomico le fibre sottili (diametro 1 micron) presentano una maggiore densità a livello del ginocchio e dello splenio del corpo calloso¹, collegando verosimilmente le aree prefrontali e le aree parietali e temporali che intervengono nei processi più complessi. Le fibre spesse (diametro 3-5 micron) presentano una disposizione complementare, risultando più dense a livello del tronco (ed in particolare nel terzo posteriore, «l'istmo» del corpo calloso), collegando le aree somatosensoriali primarie e secondarie nonché le aree uditive.

La superficie del corpo calloso è risultata essere maggiore nei mancini e negli ambidestri, rispetto ai soggetti con prevalenza della mano destra^{99,103}.

Handedness (preferenza nell'uso di una mano)

Nell'ambito della lateralizzazione di funzioni, lo studio della prevalenza funzionale di una mano sull'altra ha assunto, allo stato attuale delle conoscenze, un ruolo meno rilevante che nel passato.

La prevalenza funzionale di una mano sull'altra, in termini sia di preferenza che di destrezza, è un aspetto con determinate componenti soggettive e risulta perciò difficile un suo corretto inquadramento. L'esigenza di rendere lo studio dell'handedness il più oggettivo possibile è stato il denominatore comune dei vari questionari neuropsicologici finora redatti. I test volti a definire la preferenza funzionale di una mano consistono essenzialmente in una lista di attività manuali e al soggetto è richiesto di rispondere con quale mano esegue il compito^{4,22,75}. Nei vari questionari in uso la fonte di dibattito ha riguardato quali attività si dovessero scegliere in quanto più pertinenti all'handedness. Ad esempio, attività non usuali sono di difficile valutazione e le risposte possono risultare inattendibili: il 78% dei soggetti studiati ha eseguito di fatto il compito con una mano diversa da quella indicata nella risposta al questionario e solo il 74% ha dato la stessa risposta ad una seconda presentazione della lista⁸⁰. Le attività considerate particolarmente significative in relazione all'handedness sono: scrivere, disegnare, lanciare una palla, usare un paio di forbici, usare lo spazzolino. Esse sono state impiegate per redarre un questionario semplificato¹⁶. Poiché il saggiare pochi articoli potrebbe forzare i soggetti in una delle due categorie (destrimane o mancino)⁷⁹, è stato previsto per ognuna delle cinque attività un punteggio graduato che va da un estremo mancino ad un estremo destrimane¹⁶. Un importante concetto che va sottolineato è infatti quello di considerare

la prevalenza funzionale di una mano come un «continuum» in cui le estremità «chiaramente mancino» e «chiaramente destrimane» presentano una vasta gamma di forme intermedie. Per quanto attiene al rapporto tra localizzazione emisferica del linguaggio e handedness, le evidenze in favore del concetto che associava il destrimane ad una localizzazione emisferica sinistra del linguaggio, hanno indotto ad ipotizzare nel passato che esistesse una correlazione tra questi due aspetti funzionali e che i mancini presentassero, di conseguenza, una disposizione speculare: cioè una localizzazione della funzione del linguaggio nell'emisfero destro⁷⁷.

L'introduzione della tecnica con l'amytal sodico intracarotideo per lo studio della localizzazione del linguaggio, ha permesso di ottenere dei dati utili in merito. Tali studi^{60,85} hanno documentato che i mancini, al pari dei destrimani, presentano in maggioranza localizzazione emisferica sinistra del linguaggio; inoltre la rappresentazione bilaterale delle funzioni linguistiche è una caratteristica pressoché esclusiva di alcuni mancini¹⁷.

In conclusione, quindi, la relazione tra lateralizzazione del linguaggio e handedness è debole.

A questo proposito, evidenze cliniche hanno documentato che pazienti mancini o ambidestri presentavano disturbi afasici in seguito a lesioni unilaterali a carico dell'emisfero sinistro o destro; inoltre, pazienti che scrivevano con la mano ipsilaterale alla lesione, presentavano, sotto il profilo neuropsicologico, una minore compromissione nella scrittura, nella lettura e nelle operazioni di calcolo rispetto a quelli che scrivevano con la mano controlaterale alla lesione. L'interpretazione di tali dati presenta una duplice chiave di lettura: da un lato, potrebbe essere che la mano utilizzata per la scrittura favorisca lo sviluppo delle operazioni di lettura o scrittura e calcolo nell'emisfero opposto, ma non delle altre capacità linguistiche; dall'altro, è possibile che la mano scelta per scrivere rifletta un più vasto grado di dominanza, per questi compiti, nell'emisfero opposto⁴⁴.

In relazione all'handedness, studi quantitativi sul flusso ematico cerebrale regionale testimoniano che soggetti destrimani, quando essi eseguono movimenti con la mano sinistra analoghi a quelli già eseguiti con la destra, presentano un incremento del flusso ematico, a suggerire che l'impiego dell'arto meno efficiente richiede una partecipazione, uno «sforzo mentale» maggiore, determinando la richiesta di un più consistente apporto ematico⁴⁵. Più in generale, la rappresentazione mentale di una determinata sequenza motoria comporta, come sottolineato da Ingvar e Philipson⁴⁹, da Roland⁸⁴ e recentemente da Decety et al.²⁶ basandosi su dati ottenuti con la SPECT, un incremento del rCBF (flusso ematico cerebrale regionale) a carico delle porzioni superiori dei lobi frontali. Questi ultimi Autori²⁶ hanno evidenziato inoltre un incremento del flusso in sede cerebellare, ipotizzando una partecipazione di esso nella pianificazione mentale e nell'esecuzione «interiore» di un movimento.

Linguaggio

A partire dal 1960 il mezzo diagnostico più comunemente usato – e sostanzialmente l'unico attendibile – per determinare la lateralizzazione emisferica del linguaggio è stato a lungo il test di Wada dell'inattivazione temporanea di un emisfero mediante iniezione carotide di amobarbitale sodico (amytal)⁹⁷. Fermo restando la non impeccabile base scientifica di questa metodica (tenuto conto che le comunicazioni ar-

teriose tra i due emisferi conducono il barbiturico anche controlateralmente e che questo test è stato impiegato spesso in pazienti affetti da patologia nervosa centrale) appare comunque interessante notare come il linguaggio risulti lateralizzato a sinistra nel 96% dei soggetti destrimani e nel 70% dei soggetti mancini o ambidestri, secondo la rilevante casistica di Rasmussen e Milner⁸².

Un indubbio contributo alla conoscenza della lateralizzazione della funzione del linguaggio è stato portato dalle sofisticate metodiche neuropsicologiche non invasive: tecniche dicotomiche uditive e visive. Entrambe infatti, oltre a definire in termini quantitativi la lateralizzazione di funzioni, hanno permesso di cogliere aspetti più complessi delle funzioni di ambedue gli emisferi. Si è evidenziato, ad esempio, che soggetti non esperti musicalmente presentavano, nell'ascolto di melodie, una performance uditiva migliore a sinistra, mentre soggetti culturalmente preparati avevano una prevalenza inversa¹⁷. Si è ipotizzato quindi che l'asimmetria sia legata al tipo di stimolo e soprattutto da come esso venga elaborato. L'emisfero sinistro può intervenire nella ricerca di relazioni tra lo stimolo e precedenti esperienze, l'emisfero destro sarebbe invece più efficiente nell'acquisizione di stimoli che non sono riferibili a precedenti esperienze. D'altro canto uno studio più recente non ha documentato differenze nella performance uditiva di accordi musicali, che è risultata essere migliore a sinistra, in relazione al livello culturale specifico¹⁷.

Discussione

Diversi Autori^{11,40,41,90}, sulla base di precedenti studi sperimentali in animali «split brain» (callosotomizzati) al fine di testare indipendentemente ciascun emisfero cerebrale eliminando ogni informazione crociata, hanno utilizzato pazienti epilettici che avevano subito callosotomia chirurgica. Se si presentava a questi pazienti, mediante tachistoscopio, un oggetto nel campo visivo destro (la cui immagine si «proietta» pertanto in emisfero sinistro) e si chiedeva di nominare cosa avessero visto, si otteneva una risposta verbale corretta. Quando l'oggetto situato nel campo visivo sinistro «proiettava» la sua immagine in emisfero destro, il paziente non era in grado di indicarlo verbalmente ma poteva identificarlo con il dito o riconoscerlo al tatto tra molti altri coperti.

Inoltre, pazienti commissurotomizzati a cui vengono mostrate figure chimeriche (visi nei quali la metà destra è maschile e quella sinistra è femminile) riferiscono verbalmente che la faccia è quella di un uomo. Se però devono individuare questa figura nel contesto di visi con fisionomia omogenea scelgono l'immagine femminile.

Verosimilmente quindi entrambi gli emisferi sono capaci di riconoscere le immagini. Questo compito viene evidentemente controllato dall'emisfero più competente, in questo caso il destro; quando però viene richiesta una risposta verbale, della quale l'emisfero destro è «incapace», è l'emisfero sinistro che controlla il compito. L'emisfero sinistro sembra quindi predisposto, «precablato» per compiti verbali. Il destro non sa-

rebbe la semplice copia del sinistro senza capacità verbale³³, ma esso risulta superiore al sinistro nell'affrontare problemi percettivo-spaziali⁵³.

Alla nozione che ciascun emisfero presenta specifiche competenze e nella fattispecie che la funzione del linguaggio sia di pertinenza dell'emisfero sinistro, si perviene anche attraverso gli studi sugli emidecorticati. Si sono documentate infatti sostanziali differenze nel linguaggio parlato e scritto in relazione all'emisfero che è stato rimosso^{27,28}.

Negli esercizi linguistici non si riscontrano in questi soggetti differenze nell'acquisizione e nell'utilizzo del patrimonio lessicale, con analoghi rischi di eventuali disturbi fonetici. La diversità appare evidente nell'abilità sintattica, ove l'emisfero destro appare qualitativamente deficitario. Per quanto concerne il linguaggio scritto, l'emisfero sinistro evidenzia una migliore performance: la migliore comprensione ed immagazzinamento di quanto si legge non si verifica tanto per uno sviluppo della capacità di correlare il suono al segno, quanto per la migliore comprensione della struttura morfologica del linguaggio scritto.

Inoltre i controlli neuropsicologici specificatamente indirizzati alla valutazione delle capacità mnemoniche in soggetti epilettici sottoposti a trattamento chirurgico hanno fornito dati interessanti. Il lobo temporale interviene nei meccanismi mnemonici: precisamente quello sinistro media la memoria riguardante il materiale verbale (nomi, liste di parole), mentre il lobo temporale destro interviene nella memoria di materiale che non è prontamente verbalizzabile (disegni astratti, visi non familiari)⁵⁰.

A sostegno di ciò è stato documentato che pazienti con focus epilettogeno in sede temporale sinistra presentano una minore abilità nell'eseguire compiti verbali, mentre pazienti con focus epilettogeno a destra, al contrario, dimostrano una performance meno valida per compiti non verbali^{56,73,85}.

Contributi significativi ci pervengono dagli studi neurofisiologici che hanno posto in risalto la necessità di rivedere i classici concetti riguardanti le «aree del linguaggio», che appaiono grossolani e fisiologicamente non corretti.

Una localizzazione topografica delle zone funzionalmente correlate con il linguaggio, mediante stimolazione elettrica pre-operatoria⁷⁴, ha messo in evidenza in primo luogo una chiara variabilità individuale nell'ambito di un pattern a «mosaico», che prevede una porzione in sede frontale ed una o più in sede temporoparietale. Tali zone presentano modeste dimensioni (1 cm²); i margini possono essere netti (evenienza questa più frequente) oppure sfumati, suggerendo una gradazione tra corteccia funzionalmente attiva e corteccia non correlata con il linguaggio.

Il riscontro di un arresto della produzione verbale in conseguenza della stimolazione di siti in sede premotoria frontale, sembra sia dovuto ad un generale blocco della funzione motoria più che ad una interferenza nel-

la funzione del linguaggio. Tuttavia l'asportazione di tali siti conduce ad afasia, a sostegno quindi dell'idea che vi sia una stretta relazione tra funzione motoria e linguistica nell'emisfero prevalente.

Mediante indagini elettrocorticografiche si è messo in luce che, mentre il soggetto parla, le zone a livello temporoparietale si differenziano per una desincronizzazione locale³⁶, mentre quelle a livello frontale si distinguono per potenziali evocati lenti. Il riscontro di contestuali modificazioni dei siti connessi con la funzione del linguaggio sta ad indicare che essi lavorano almeno parzialmente in parallelo.

Durante la produzione verbale, le aree «mosaico» sono verosimilmente selezionate in parallelo dal sistema attivante talamo-corticale, producendo una intensa, selettiva attenzione^{69,74}.

La complessità della funzione del linguaggio in termini di numero di strutture anatomiche e pattern circuitali neurali coinvolti si è evidenziata anche con gli studi di neuroimaging funzionale (PET, SPECT) che evidenziano le modificazioni del flusso ematico, del consumo di ossigeno e di glucosio, in relazione alle diverse funzioni corticali.

Friberg e Roland³⁵, ad un campione di soggetti destrimani e considerati con lateralizzazione sinistra per il linguaggio, somministrarono due compiti linguistici: a) ripetizione di oggetti presenti nella loro memoria visiva; b) conversazione in risposta a domande, con contemporanea misurazione, mediante SPECT, del rCBF. Entrambi i compiti hanno determinato un incremento del rCBF nelle aree di associazione visiva. Incremento bilaterale del rCBF è stato altresì evidenziato a carico di alcune porzioni centrali facenti parte dell'area di Broca. Vi è da sottolineare come queste aree non siano coinvolte durante la ripetizione automatica di parole o numeri. Un ulteriore dato importante, emerso da questo studio, è l'aver documentato un coinvolgimento bilaterale delle diverse zone durante i compiti linguistici, sebbene i pazienti esaminati fossero stati giudicati con lateralizzazione sinistra del linguaggio. Uno studio funzionale con la PET⁸¹ ha documentato che, quando si ripetono parole viste o sentite, si attivano aree nella corteccia motoria superiormente a quella silviana, nonché una zona nell'area supplementare motoria e nel cervelletto. Se si presenta un nome comune e si chiede di fornire un verbo correlato, le strutture anatomiche che risultano attivate sono: la corteccia del cingolo anteriore, la corteccia frontale sinistra e l'emisfero cerebellare destro. È interessante notare che, subentrando l'abilità (una volta che il compito viene ripetuto più volte) conseguentemente viene meno l'attivazione dell'area nella corteccia prefrontale sinistra, nel cingolo anteriore, nel cervelletto e ritorna all'eccitabilità normale la corteccia silviana.

Questi risultati permettono di ipotizzare l'esistenza di diverse vie/pattern circuitali con conseguente attivazione/inattivazione di molteplici aree corticali con peculiari, specifiche competenze funzionali. Risalta inol-

tre il coinvolgimento del cervelletto in compiti cognitivi, coinvolgimento confermato da una differenza nella qualità della performance in test neuropsicologici dedicati, tra soggetti con lesioni cerebellari e gruppi di controllo.

Conclusioni

Il concetto di «dominanza» cerebrale ha lasciato dunque il posto a quello di «lateralizzazione» di alcune funzioni, in parte geneticamente predeterminata, in parte frutto dell'interazione con il microambiente organizzativo e con il macroambiente esterno. Il meccanismo in base al quale l'immagazzinamento e la gestione dei dati (ed attività complesse correlate) avviene in un emisfero piuttosto che nell'altro, sarebbe d'insorgenza precocissima, praticamente neonatale; sarebbe però reversibile, almeno fino ai cinque anni di età, potendo l'altro emisfero assumere capacità e funzioni di quello deficitario. Ma ogni emisfero avrebbe, per ragione della sua organizzazione funzionale, una peculiare strategia cognitiva che non può mutare anche se si trova impegnato nella gestione di dati ed attività complesse usualmente assegnata al controlaterale. Infatti la memorizzazione, almeno nei primi anni, avverrebbe parallelamente in entrambi gli emisferi, mentre l'uso operativo sarebbe lateralizzato. Dunque la gestione del linguaggio, ad esempio, avverrebbe nell'emisfero destro sulla base di rappresentazioni verbali interne differenti dal sinistro e questo spiegherebbe perché il recupero di questa funzione appaia, anche nei casi migliori, in qualche modo carente.

Bibliografia

1. Aboitiz F., Scheibel A.B., Fischer R.S., Zaidel E.: Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res.*, 1992; 598: 143-153.
2. Aimone Marsan C.: The thalamus data on its functional anatomy and some aspects of thalamo-cortical integration. *Arch. Ital. Biol.*, 1965; 103: 847-882.
3. Amaducci L., Sorbi S., Albanese A., Gainotti G.: Choline acetyltransferase (ChAT) activity differs in right and left human temporal lobes. *Neurology*, 1981; 31: 799-805.
4. Annett M.: A classification of hand preference by association analysis. *Br. J. Psychol.*, 1970, 61: 303-321.
5. Bartholow R.: Experimental investigations into functions of the human brain. *Am. J. Med. Sci.*, 1874; 67: 305-313.
6. Basser L.S.: Hemiplegia of early onset and the faculty of speech with special reference to the effects of emispherectomy. *Brain*, 1962; 85: 427-460.
7. Belcheva I., Belcheva S., Petkov V.V., Petkov V.D.: Hippocampal symmetry in the behavioral responses to the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT. *Brain Res.*, 1994; 640: 223-228.
8. Bell D.S.: Speech function of the thalamus inferred from the effects of thalamotomy. *Brain*, 1968; 91: 616-638.
9. Benton A.L.: Contributions to aphasia before Broca. *Cortex*, 1964; 1: 314-327.
10. Binder J.R., Rao S.M., Hammeke T.A., Frost J.A., Bandettini P.A., Jesmanowicz A., Hyde J.S.: Lateralized human brain language systems demonstrated by task subtraction functional magnetic resonance imaging. *Arch. Neurol.*, 1995; 52: 593-601.
11. Bogen J.E., Gazzaniga M.S.: Cerebral commissurotomy in man: minor hemisphere dominance for certain visuospatial functions. *J. Neurosurg.*, 1965; 23: 394-399.
12. Bowker R.M., Murray E.A., Boulter J.D.: Intracortical and thalamic connections of the supplementary sensory and supplementary motor area in the monkey. *Neurosci. Abstr.*, 1979; 5: 2875.
13. Bracco L., Tiezzi A., Ginanneschi A., Campanella C., Amaducci L.: Lateralization of choline acetyltransferase (ChAT) activity in fetus and adult human brain. *Neurosci. Letters*, 1984; 50: 301-305.
14. Broca P.: Remarques sur le siege de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie. *Bull. Soc. Anat.*, 1861; 6: 398-407.
15. Broca P.: Sur la faculté du langage articulé. *Bull. Soc. Anthropol.*, 1865; 6: 493-494.
16. Bryden M.P.: Measuring handedness with questionnaires. *Neuropsychol.*, 1977; 15: 617-624.
17. Bryden M.P.: Laterality. Functional asymmetry in the intact brain. New York, London, Academic Press, 1982.
18. Bryden M.P., Allard F.: Do auditory perceptual asymmetries develop? *Cortex*, 1981; 17: 313-318.
19. Carmon A., Nachshon I., Starinsky R.: Developmental aspects of visual hemifield differences in perception of verbal material. *Brain Lang.*, 1976; 3: 463-469.
20. Chugani H.T., Phelps M.E., Mazziotta J.C.: Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann. Neurol.*, 1987; 22: 487-497.
21. Cowan W.M., Fawcett J.W., O'Leary D.D.M., Stanfield B.B.: Regressive events in neurogenesis. *Science*, 1984; 225: 1258-1265.
22. Crovitz H.F., Zener K.: A group-test for assessing hand and eye dominance. *Am. J. Psychol.*, 1962; 75: 271-276.
23. Cunningham D.J.: Surface Anatomy of the cerebral hemispheres. Dublin, Academy House, 1982.
24. Curry J., Heim L.M.: Brain myelination after neonatal administration of aestradiol. *Nature*, 1966; 209: 915-916.
25. Cushing H.: A note upon the faradic stimulation of the post-central gyrus in conscious patients. *Brain*, 1909; 32: 44-54.
26. Decety J., Sjöholm H., Ryding E., Stenberg G., Ingvar D.H.: The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional blood flow. *Brain Res.*, 1990; 535: 313-317.
27. Dennis M., Whitaker H.A.: Language acquisition following hemidecortication: linguistic superiority of the left over the right hemisphere. *Brain Lang.*, 1976; 3: 404-433.
28. Dennis M., Lovett M., Wiegel-Crump C.A.: Written language acquisition after left or right hemidecortication in infancy. *Brain Lang.*, 1981; 12: 54-91.
29. Eberstaller O.: Zur oberflächennatomie der Grosshirnhemisphaeren. *Wien Med. Bl.*, 1884; 7: 479-482.
30. Eidelberg D., Galaburda A.M.: Symmetry and asymmetry in human posterior thalamus. I. Cytoarchitectonic analysis in normal persons. *Arch. Neurol.*, 1982; 39: 325-332.
31. Eidelberg D., Galaburda A.M.: Inferior parietal lobule. Divergent architectonic asymmetries in the human brain. *Arch. Neurol.*, 1984; 41: 843-852.
32. Falzi G., Perrone P., Vignolo L.A.: Right-left asymmetry in anterior speech region. *Arch. Neurol.*, 1982; 39: 239-240.
33. Faure S., Blanc-Garin J.: Right hemisphere semantic performance and competence in a case of partial interhemispheric disconnection. *Brain Lang.*, 1994; 47: 557-581.
34. Foundas A.L., Leonard C.M., Heilman K.M.: Morphologic cerebral asymmetries and handedness. The pars triangularis and planum temporale. *Arch. Neurol.*, 1995; 52: 501-508.
35. Friberg L., Roland P.E.: Functional activation and inhibition of regional cerebral blood flow and metabolism. In Olesen J., Edvinson L., Eds., Basic mechanisms of headache. Amsterdam. Elsevier Scienze, 1988: 89-98.
36. Fried I., Ojemann G.A., Fetz E.E.: Language-related potentials specific to human language cortex. *Science*, 1981; 212: 353-356.

37. Fritsch G., Hitzig E.: Über die elektrische erregbarkeit des Grosshirns. Arch. Anat. Physiol. Wissensch. Med., 1870; 37: 300-332.
38. Galaburda A.M., Sanides F., Geschwind N.: Human brain. Cytoarchitectonic left-right asymmetries in the temporal speech region. Arch. Neurol., 1978; 35: 812-817.
39. Galaburda A.M.: La région de Broca: observation anatomiques faites un siècle après la mort de son découvreur. Rev. Neurol., 1980, 136: 609-616.
40. Gazzaniga M.S., Bogen J.E., Sperry R.W.: Some functional effects of sectioning the cerebral commissures in man. Proc. Nat. Acad. Sci., 1962; 48: 1765.
41. Gazzaniga M.S., Bogen J.E., Sperry R.W.: Observation in visual perception after disconnection of the cerebral hemispheres in man. Brain, 1965; 88: 221-236.
42. Geschwind N., Levitsky W.: Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. Science, 1968; 161: 186-187.
43. Geschwind N., Galaburda A.M.: Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and program for research. Arch. Neurol., 1985, 42: 428-459.
44. Gloning I., Gloning K., Haub G., Quatember R.: Comparison of verbal behavior in right handed and non right-handed patients with anatomically verified lesion of one hemisphere. Cortex, 1965; 5: 43-52.
45. Halsey jr. J.H., Blauenstein U.W., Wilson E.M., Wills E.H.: Regional cerebral flow comparison of right and left hand movement. Neurology, 1979; 29: 21-28.
46. Hayes T.L., Lewis D.A.: Anatomical specialization of the anterior motor speech area: hemispheric differences in magnopyramidal neurons. Brain Lang., 1995; 49: 289-308.
47. Heim L.M., Timiras P.S.: Gonad-brain relationship: precocious brain maturation after estradiol in rats. Endocrinology, 1963; 72: 598-606.
48. Heschl R.L.: Die vordere quere Schlafenwindung des menschlichen Grosshirns. Wien, Wilhelm Braumuller, 1878.
49. Ingvar D.H., Philipson L.: Distribution of cerebral blood flow in dominant hemisphere during motor ideation and motor performance. Ann. Neurol., 1977; 2: 230-237.
50. Jones-Gotman M.: Presurgical neuropsychological evaluation for localization and lateralization of seizure focus. In Luders H.O. Ed., Epilepsy surgery. New York, Raven Press, 1991: 469-475.
51. Kievit J., Kuypers H.G.J.M.: Organization of thalamo-cortical connection to the frontal lobe in the rhesus monkey. Exp. Brain Res., 1977; 29: 229-322.
52. Knox C., Kimura D.: Cerebral processing of nonverbal sounds in boys and girls. Neuropsychologia, 1970; 8: 227-237.
53. Kupferman I.: Asimmetrie emisferiche e localizzazione corticale delle funzioni cognitive superiori e di quelle affettive. In Kandel E.R., Schwartz J.H., Eds., Principles of neural science, 2nd Ed. New York, Elsevier Science 1985 (Trad. It. Principi di Neuroscienze, Milano, Ambrosiana, 1988: 709-725).
54. Le May M., Culebras A.: Human-brain, Morphologic differences in the hemispheres demonstrable by carotid arteriography. N. Engl. J. Med., 1972; 287: 168-170.
55. Lenneberg E.: Biological foundations of language. New York, Wiley, 1967.
56. Loring D.W., Lee G.P., Martin R.C., Meador K.G.: Material-specific learning in patients with partial complex seizures of temporal lobe origin: convergent validation of memory construct. J. Epilepsy, 1988; 1: 53-59.
57. Lynch J.C.: The functional organization of posterior parietal association cortex. Behav. Brain Res., 1979; 34: 299-320.
58. Mauguiere F., Baleyrier C., Garde A.: Functional and anatomical organization of associative cortical area 7, 21, and 72 in monkey. Rev. Neurol., 1978; 134: 93-102.
59. Mesulam M.M., van Hoesen G.W., Pandya D.N.: Limbic and sensory connections of the inferior parietal lobule (area PG) in the rhesus monkey: a study with new method for horseradish peroxidase histochemistry. Brain Res., 1977; 136: 393-414.
60. Milner B., Branch C., Rasmussen T.: Observations on cerebral dominance. In De Reuck A.V.S., O'Connor M. Eds., Disorders of language - CIBA foundation symposium. London, Churchill, 1964.
61. Morgan M.J., Corballis M.C.: On the biological basis of human laterality: II. The mechanisms of inheritance. Behav. Brain Sci., 1978; 2: 270-277.
62. Nass R., Baker S., Speiser P., Virdis R., Balsamo A., Cacciari E., Loche A., Dumic M., New M.: Hormones and handedness: left-hand bias in female congenital adrenal hyperplasia patients. Neurology, 1987; 37: 711-715.
63. Netley C., Rovet J.: Handedness in 47 XXY males. Lancet, 1982; II: 267.
64. Netley C., Rovet J.: Hemispheric lateralization in 47, XXY Klinefelter's Syndrome boys. Brain Cog., 1984; 3: 10-18.
65. Nikkuni S., Yashima Y., Ishige K., Suzuki S., Ohmo E., Kumashiro H., Kobayashi E., Awa H., Mihara T., Asakura T.: Left-right hemispheric asymmetry of critical speech zones in Japanese brain. Brain Nerve, 1981; 33: 77-84.
66. Nottebohm F.: Neural lateralization of vocal control in a passerine bird. I. Song. J. Exp. Zool., 1971; 177: 229-262.
67. Nottebohm F.: Neural lateralization of vocal control in a passerine bird. II. Subsong, calls, and theory of vocal learning. J. Exp. Zool.; 1972; 179: 25-50.
68. Oke A., Keller R., Mefford I., Adams R.N.: Lateralization of norepinephrine in human thalamus. Science, 1978; 200: 1411-1413.
69. Ojemann G.A.: Language and the thalamus: object naming and recall during and after thalamic stimulation. Brain Lang., 1975; 2: 101-120.
70. Ojemann G.A.: Asymmetric functions of the thalamus in man. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1977; 299: 380-396.
71. Ojemann G.A., Ward A.A.: Speech representation in ventrolateral thalamus. Brain; 1971; 94: 669-680.
72. Ojemann G.A., Whitaker H.A.: Language localization and variability. Brain Lang., 1978; 6: 239-260.
73. Ojemann G.A., Dodrill C.: Verbal memory deficits after left temporal lobectomy for epilepsy. J. Neurosurg., 1985; 62: 101-107.
74. Ojemann G.A., Ojemann J., Lettich E., Berger M.: Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. J. Neurosurg., 1989; 71: 316-326.
75. Oldfield R.C.: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychol., 1971; 9: 97-113.
76. Pandya D.N., Seltzer B.: Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. J. Comp. Neurol., 1982; 204: 196-210.
77. Penfield W., Roberts L.: Speech and brain mechanisms. Princeton, Princeton University Press, 1959.
78. Pfeifer R.A.: Pathologie der Hörstrahlung und der corticalen Hörsphäre. In Bumke O., Foerster O., (eds.): Handbuck der Neurologie, Vol. 6. Berlin, Springer; 1936, pp. 533-626.
79. Provins K.A., Milner A.D., Kerr P.: Asymmetry of manual preference performance. Percept. M. Skills, 1982; 54: 179-194.
80. Raczkowski D., Kalat J.W., Nebes R.: Reliability and validity of some handedness questionnaire items. Neuropsychol., 1974; 12: 43-47.
81. Raichle M.: Visual language imaging research. AANS Bulletin, Summer 1992; 36-39.
82. Rasmussen T., Milner B.: The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1977; 299: 355-369.
83. Rausch R.: Psychological evaluation. In Engel J. Jr Ed., Surgical treatment of the epilepsies. New York, Raven Press, 1987; 181-195.
84. Roland P.E., Larsen B., Lassen N.A., Skinhøj E.: Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. J. Neurophysiol., 1980; 43: 118-136.
85. Rossi G.F., Rosadini G.: Experimental analysis of cerebral dominance in man. In Darley F.L., Ed. Brain Mechanisms underlying speech and language. New York, Grune & Stratton, 1967.
86. Scheibel A.B., Paul L.A., Fried I., Forsythe A.B., Tomiyasu U., Wechsler A., Kao A., Slotnick J.: Dendritic organization of the anterior speech area. Exp. Neurol., 1985; 87: 109-117.

87. Schulman-Galambos C.: Dichotic listening performance in elementary and college students. *Neuropsychologia*, 1977; 15: 577-584.
88. Sholl S.A., Kim K.L.: Androgen receptors are differentially distributed between right and left cerebral hemispheres of the fetal male rhesus monkey. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1989; 15: 442 (#11).
89. Sperry R.W.: Mental unity following surgical disconnection of the cerebral hemispheres. *Harvey Lect.*, 1968; 62: 293-323.
90. Szentágothai J.: Functional anatomy of human speech. *Acta Neurochir.*, 1993; 56, suppl. 17-19.
91. Teszner D., Tzavaras A., Gruner J., Hecaen H.: L'asymetrie droite-gauche du planum temporale; a propos de l'étude anatomique de 100 cerveaux. *Rev. Neurol.*, 1972; 126: 444-449.
92. Toran-Allerand C.D.: Gonadal hormones and brain development. Cellular aspects of sexual differentiation. *Am. Zool.*, 1978; 18: 553-565.
93. Trojanowski J.Q., Jacobson S.: Areal and laminar distribution of some pulvinar cortical efferents in rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 1976; 169: 371-392.
94. Van Buren J.M.: The question of thalamic participation in speech mechanism. *Brain Lang.*, 1975; 2: 31-44.
95. Van Buren J.M., Borke R.: Alterations in speech and the pulvinar. *Brain*, 1969; 92: 255-284.
96. Wada J.A., Rasmussen T.: Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *J. Neurosurg.*, 1960; 17: 266-282.
97. Wada J.A., Clarke R., Hamm A.: Cerebral hemispheric asymmetry in humans. Cortical speech zones in 100 adult and 100 infant brain. *Arch. Neurol.*, 1975; 32: 239-246.
98. Witelson S.F.: The brain connection: the corpus callosum is larger in left handers. *Science*, 1985; 229: 665-668.
99. Witelson S.F.: Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A post-mortem morphological study. *Brain*, 1989; 112: 799-835.
100. Witelson S.F.: Neural sexual mosaicism: sexual differentiation of the human temporo-parietal region for functional asymmetry. *Psychoneuroend.*, 1991; 16: 131-153.
101. Witelson S.F., Pallie W.: Left hemisphere specialization for language in the newborn: anatomical evidence of asymmetry. *Brain*, 1973; 96: 641-646.
102. Witelson S.F., Goldsmith C.H.: The relationship of hand preference to anatomy of the corpus callosum in men. *Brain Res.*, 1991; 545: 175-182.