

***¿“Sexodimorfismo” en el hipocampo?
No ante un encuadre de género.***

“Sexually-dimorphims” in the hippocampus? Not for a gender approach.

Arguinzones Elvira, Uriel K.

Tutor académico:

PhD Niels Janssen.

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE PSICOLOGÍA

Departamento de Psicología Básica

**Facultad de Ciencias de la Salud – Sección Psicología y
Logopedia**

Universidad de La Laguna

2017/2018



Resumen:

Desde el desarrollo del concepto de diferenciación sexual del cerebro con el postulado de la acción organizacional/activacional de las hormonas hasta los descubrimientos más actuales de la biología molecular desde una óptica más interactiva, mucho se ha discutido sobre las diferencias sexuales en el cerebro. Aún hoy, las supuestas diferencias volumétricas de estructuras como el hipocampo siguen utilizándose como estructuras modelo desde esta perspectiva clásica para validar un perfil de desempeño cognitivo diferencial entre mujeres y hombres en habilidades verbales y espaciales.

En este trabajo, pretendimos poner en tela de juicio experimentalmente las evidencias con respecto al hipocampo como una estructura *sexodimórfica*, y con ello la interpretación generalizada que invariablemente acompaña a estas diferencias cognitivas en base a las supuestas *diferencias* estructurales subyacentes. Para ello dispusimos de los datos de RM estructural de una muestra de 60 participantes de ambos sexos equiponderados aportada por el Brain Imaging Lab (BIL), extrayendo las medidas del volumen del hipocampo absoluto y el volumen intracraneal de cada uno para someterlos a comparaciones estadísticas. Introducimos esta última variable como covariante en los análisis estadísticos. Con estos datos, nuestro objetivo primordial fue poner a prueba si las diferencias encontradas en el volumen del hipocampo eran explicadas inequívocamente por la pertenencia al grupo, i.e. por ser “mujer” o por ser “hombre”, y que realmente no podían ser atribuidas a otras variables. Nuestra predicción fue que de encontrarse diferencias en los volúmenes absolutos, éstas desaparecerían al efectuar una corrección por el tamaño de la cabeza. Nuestros resultados apuntan a que el aparente efecto del sexo para explicar las diferencias volumétricas del hipocampo desaparece al introducir medidas de corrección. Esto supone que el divulgado supuesto de un desempeño cognitivo diferencial entre mujeres y hombres en base a diferencias estructurales subyacentes en el hipocampo no podría seguir sosteniéndose.

Palabras clave: IMR; volumetría; diferencias sexuales hipocampo; diferencias cognitivas; biopsicosocial;

Abstract:

From the beginning of the concept of sexual differentiation of the brain with the theory of the organizational/activational action of the hormones through the most current discoveries of molecular biology from a more interactive perspective, much has been discussed about sexual differences in the brain. Even today, the supposed structural differences of structures such as the hippocampus continue to be used as template from this classical perspective to validate a profile of differential cognitive performance between women and men in verbal and spatial skills.

In this paper, we tried to experimentally challenge the evidence regarding the hippocampus as a sexodimorphic structure, and with it the generalized interpretation that invariably accompanies these cognitive differences based on the supposed underlying structural differences. For this, we arranged the structural MR data of a sample of 60 participants of both equalized gender contributed by the Brain Imaging Lab (BIL), extracting the measurements of the absolute hippocampal volume and the intracranial volume of each one for statistical comparisons, introducing this last variable as a covariant in the statistical analyzes. With these data, our primary objective was to test whether the differences found in hippocampal volume were unequivocally explained by the group membership, i.e. for being "woman" or for being "man", and that really could not be attributed to other variables. Our prediction was that if differences were found in the absolute volumes, they would disappear when a correction was made for the size of the head. Our results suggest that the apparent effect of sex to explain the volumetric differences of the hippocampus disappears when introducing correction measures. This suppose that the publicized assumption of differential cognitive performance between women and men based on underlying structural differences in the hippocampus could no longer be sustained.

Key words: MRI; volumetry; sex differences; sex diffences hippocampus; skills differences; biopsychosocial.

INTRODUCCIÓN

El hipocampo es una paradójica estructura, conservada como lo que conocemos hoy como arquicorteza, que pese a formar parte de una de las regiones filogenéticamente más antiguas del encéfalo nos llama la atención por el importante papel que desempeña tanto en procesos cognitivos superiores como conativos, afectivos y motivacionales. Esto es posible debido a su privilegiada ubicación en las profundidades del encéfalo y por su involucración en circuitos anatomofuncionales extensamente repartidos por todo el neocórtex que le permiten comunicarse con un buen número de regiones neurales.

El atractivo que supone el estudio de la formación hipocámpica habría que considerarlo en términos científicos, clínicos y psiquiátricos. Dada su naturaleza y conectividad, su nodal implicación en la formación de memorias declarativas y en la configuración de mapas espaciales nos permite vivenciar la experiencia y la novedad, adquirir nuevos aprendizajes y suscitar memorias del mundo y de nosotros mismos, poniéndonos en relación con el entorno que nos rodea para permitirnos aprender de él. Envuelto junto con la corteza perhipocámpal en la construcción de conocimientos e integración de nuevas experiencias, el hipocampo funciona también como una zona donde converge información ampliamente distribuida por toda la corteza trayendo a la consciencia memorias pasadas que propician la actualización del conocimiento en el curso de los acontecimientos. Información a la que también parece que recurrimos para construirnos a nosotros mismos y proyectarnos al futuro (Maguire & Hassabis, 2011).

Posicionamiento anatómico del hipocampo y su asociación con otras regiones corticales.

Como mencionábamos, topográficamente el hipocampo se encuentra enclavado profundamente en el interior del cerebro, en su mayor parte recubierto por el giro parahipocámpal lo hallamos en la cara medial del lóbulo temporal. En un corte coronal se descubre formando una banda enrollada que

protruye hacia la pared del ventrículo lateral (Frotscher, 2008), desde donde se extiende anteriormente solapado con la amígdala bajo el uncus hasta un extremo posterior ahusado cerca del rodete del cuerpo calloso (Nolte & Angevine, 2009). Dividido principalmente en dos sectores interconectados en forma de U, el giro dentado y el hipocampo (cornu ammonis), que salvo CA4 consisten principalmente en una hoja ordenada de grandes neuronas piramidales cuyos cuerpos celulares están agrupados en una capa y cuyas dendritas se escapan en la misma dirección (O'Keefe et. Nadel, 1978). La transición de la estructura compleja de la neocorteza entorrinal al arquicortex hipocampal es conocido como subículum.

A pesar del aparente grado de simplicidad estructural del arquicortex en relación con la neocorteza en términos de número de capas, cabe subrayar que dicha complejidad se ve tremendamente aumentada cuando situamos funcionalmente el hipocampo dentro de los circuitos neurales más amplios de los que forma parte, que seguiremos a continuación en términos de su conectividad. El hipocampo, al igual que el complejo amigdalino, se encuentra conectado anatómicamente como puente entre el diencefalo y extensas áreas de la corteza cerebral (Nolte & Angevine, 2009).

Por un lado, las células hipocampales reciben aferencias de tres fuentes principales: fibras procedentes del cortex entorrinal, cíngulo y fórnix. Las aferencias extrínsecas que llegan al hipocampo lo hacen a través del cortex entorrinal que funciona como zona de relevo para información de los centros olfatorios primarios, el cuerpo amigdalino y diversos territorios de la neocorteza viajando a través de la sustancia blanca del lóbulo temporal. Las aferencias procedentes de partes posteriores del cíngulo viajan a través del giro homónimo hasta llegar al subículo (Frotscher, 2008). A través del fórnix llegan aferencias colinérgicas desde los núcleos septales, muchas hacen relevo en partes adyacentes del giro parahipocampal, así como también fibras del

hipocampo y de la región entorrinal del hemisferio contralateral (Nolte y Angevine, 2009).

En cuanto a las vías eferentes del hipocampo es el la formación del fórnix su vía de proyección más destaca, pues contiene todas las fibras eferentes salvo unas pocas que abandonan el hipocampo a través de la estría longitudinal (Frotscher, 2008). A través del fórnix las células piramidales hipocampales proyectan hacia los núcleos septales, cuerpos mamilares, estriado ventral y algunas áreas corticales (Nolte & Angevine, 2009).

Estos circuitos dibujan un patrón de flujo en el hipocampo que es fundamentalmente unidireccional: aferencias (principalmente desde la corteza entorrinal) → células piramidales de CA3 → células piramidales de CA1 → células piramidales del subículo → dianas de las eferencias. Por tanto, la mayoría de las eferencias desde el hipocampo proceden del subículo, aunque algunas proceden de células piramidales (Nolte & Angevine, 2009).

Teorías actuales sobre la función del hipocampo en la cognición humana.

Al examinar el entramado de conexiones que mantiene el hipocampo y sus regiones limítrofes con el resto de la corteza podemos formarnos una idea intuitiva sobre su función en la cognición humana. En este apartado echaremos un vistazo sobre las funciones del hipocampo en la construcción de memorias y su papel en la creación de mapas espaciales del entorno.

Con la llegada del siglo XX por medio de los estudios lesionales clásicos se constató la existencia de diversos tipos de memoria en el ser humano, que se corresponderían con diferentes sistemas cerebrales de codificación de la información. El diseminado caso en la literatura científica del paciente H.M. con el informe de Scoville & Miller (1957) fue una de las primeras ventanas que nos permitió asomarnos al funcionamiento de la memoria. El hecho de que H.M. presentase una profunda amnesia anterógrada además de una amnesia anterógrada parcial en forma del

característico gradiente amnésico, unido a la conservación de aprendizajes procedimentales permitió plantear la existencia de sistemas neurales diferentes para la codificación de diferentes tipos de memorias. Entre los cuales el hipocampo parecía imprescindible para la codificación semántica y los episodios del día a día. Este tipo de memoria inicialmente dependiente del hipocampo se denomina memoria declarativa (Junqué & Barroso, 2009).

Los intentos de caracterizar las propiedades del aprendizaje dependiente del hipocampo han llevado a una serie de teorías que intentan delinear su función. Este fenómeno, y hallazgos similares en otros pacientes amnésicos formaron las bases para la **teoría de consolidación** estándar, la cual propone que el hipocampo es necesario para el rápido aprendizaje de información declarativa, pero que con el tiempo, la huella de la memoria se "transfiere" del hipocampo al neocortex (Squire & Bayley, 2007). Así, la memoria humana estaría integrada por diferentes subsistemas segmentados en base a su compromiso con el hipocampo. Los recuerdos se pueden categorizar como no declarativos o declarativos. La memoria declarativa almacena representaciones de hechos (memoria semántica) y eventos (memoria episódica) que pueden recordarse y evocarse. La memoria semántica está imbricada en el recuerdo de acontecimientos, independientemente del momento en que ocurrieron, mientras que la memoria episódica es el recuerdo consciente de un evento autobiográfico situado dentro de un contexto espaciotemporal determinado al que se puede acudir conscientemente.

En contraste, los datos actuales aportados por RMf y el análisis de algunos casos de amnesias retrógradas con disociaciones de la memoria episódica y semántica permiten al modelo **“Multiple Trace Theory”** sugerir que resultaría más consistente concebir el hipocampo jugando un rol permanente en el almacenamiento y evocación de la memoria autobiográfica de tipo episódico y que solamente la memoria semántica acabaría con el tiempo siendo independiente del hipocampo (Moscovitch et al., 2005). Este rol interactivo del hipocampo en la formación de la memoria cabría

entenderlo más como un proceso constructivo que meramente receptivo. Para esta teoría, el procedimiento del sistema de consolidación debe interpretarse como una transformación de recuerdos a través del tiempo y no como una *transferencia*, sin cambios, de una región del cerebro a otra (Ward, 2015).

Otra importante corriente de investigación propone que **el hipocampo contiene un mapa espacial del entorno** (O'Keefe et. Nadel 1978). Con el descubrimiento de las *«place cells»*, estos investigadores encontraron que estas neuronas respondían de un modo extremadamente sensible al contexto integrando claves contextuales con otras claves mnémicas en complejos más grandes, permitiendo la configuración de mapas alocléricos de la disposición espacial mediante el uso de puntos de referencia del ambiente (Ward, 2015). En concreto en humanos se ha encontrado un funcionamiento diferencial del hipocampo en ambos hemisferios, de forma que el hipocampo derecho parece ser particularmente importante para la navegación espacial, mientras que el hipocampo izquierdo parece estar más especializado en el recuerdo y almacenamiento de otros detalles contextuales (Hartley et. al., 2003). Otro descubrimiento interesante en cuanto a la implicación temporal del hipocampo en la formación de estos mapas espaciales, lo encontramos en la existencia de las *«grid cells»* que responden selectivamente a determinados lugares de un entorno particular (Hafting et al., 2005). Estas células se han descrito también en estructuras parahipocámpales y perirrinales vinculadas con el procesamiento de diferentes estímulos (Murray & Bussey, 1999).

Acercamiento científico al estudio de las diferencias sexuales en cerebro, cognición, conducta.

Los dimorfismos sexuales varían ampliamente entre diferentes especies. Encontrarlos en el cerebro no siempre es fácil, siendo notables en algunas e inexistentes en otras. La diversidad de los dimorfismos cerebrales entre especies es atribuible en ocasiones a las notables variaciones de las conductas sexuales. Hasta ahora, los dimorfismos sexuales en el cerebro humano han mostrado ser pequeños, sutiles y con funciones desconocidas. Las diferencias entre el cerebro humano “femenino” y “masculino” parecen variar en un continuo, con un alto grado de solapamiento. Se ha visto que las hormonas sexuales afectan en la estructura macroscópica del cerebro así como también a las neuronas individuales. Las hormonas parecen afectar incluso a la resistencia a determinadas enfermedades. Pero el debate está servido cuando nos preguntamos hasta qué punto la neuroanatomía y la neurofisiología pueden dar cuenta de las diferencias en el cerebro entre mujeres y hombres y, lo que resulta más importante, de qué manera estas diferencias imprimirían su efecto en la cognición y en la conducta (Bear, Connors & Paradiso 2016).

La literatura sugiere que si bien existen muchas similitudes tanto en estructura, función y neurotransmisión, también aparecen bien desarrolladas la existencia de diferencias sexuales que distinguirían el cerebro femenino y masculino. Diferencias sexuales macroscópicas y microscópicas en cuanto a la distribución materia gris/blanca, flujo sanguíneo cerebral, perfil de neurotransmisión, composición neuronal, morfología dendrítica y funcionalidad, así como también en regiones cerebrales específicas han sido descritas y documentadas por la investigación (Goldstein et., al. 2001; Cahill, 2006; Cosgrove et al., 2007; Nopoulos et. al., 2010).

Por otra parte, cuando se considera la implicación funcional de estos hallazgos en las habilidades cognitivas sostenidas por estas estructuras “sexodimórficas”, suelen interpretarse a la luz del rendimiento *dependiente del sexo* para tareas verbales y espaciales. Es un efecto

mayoritariamente aceptado que las mujeres obtienen mejores resultados en pruebas verbales que los hombres, así como en fluidez y memoria verbal, y que los hombres obtienen mejores resultado en pruebas de rotación espacial, laberintos y tareas de razonamiento matemático (Kimura, 1996). Recientemente, Andreano & Cahill (2018) divulgan evidencias de que estas diferencias estarías más extendidas de lo que anteriormente se suponía. Utilizando tareas de contenido no puramente verbal o espacial concluyen que la conocida ventaja femenina se extiende a muchas tareas, incluidas las habilidades espaciales y autobiográficas, con una pequeña pero significativa ventaja para la memoria episódica general (Andreano & Cahill, 2018).

Desde que Phoenix et al. (1959) desarrollaran el concepto de diferenciación sexual del cerebro con la **hipótesis de la acción organizacional/activacional de las hormonas esteroideas** (Phoenix et al., 1959), hemos asistido a una prolifera etapa de investigación en esta dirección hasta los estudios más contemporáneos de RM. A la base estos estudios actuales que han sido previamente citados permanece latente la misma asunción sobrentendida para responder a la etiología de las diferencias sexuales, a saber, que están determinadas genéticamente y que en última instancia reflejan el influjo de la diferenciación hormonalmente dirigida de los tejidos durante los períodos sensibles del desarrollo fetal y posnatal (Madeira & Lieberman, 1995). Según esta teoría, las hormonas actuarían en regiones específicas del cerebro que manifiestan altas concentraciones de receptores gonadotropos y enzimas como la aromatasa para diferenciar estructuras directamente implicadas en la regulación de la reproducción (hipotálamo, área preóptica, amígdala). Igualmente postulan que este efecto diferenciador también tendría lugar en otras regiones cerebrales no directamente vinculadas con la reproducción, pero que manifiestan concentraciones relativamente altas de estos receptores, ejerciendo un efecto al menos modesto en estructuras como el hipocampo o el cortex orbitofrontal. Estas últimas estructuras no directamente involucradas con la reproducción

nos llaman especialmente la atención, ya que ejercen otras funciones cognitivas y comportamentales importantes como hemos descrito en el comienzo de este trabajo. Si los postulados de la teoría organizacional/activacional fueran suficientes para explicar las diferencias en estas estructuras supondría realmente reconocer un efecto diferente para mujeres y para hombres en el desempeño de tareas cognitivas dependientes de estas regiones cerebrales (MacLusky et. al., 1987).

Ciertamente, no cabe duda de que el efecto de las hormonas en períodos críticos del desarrollo impacte de forma importante en la configuración de la arquitectura neuronal. Pero la cuestión de si ejercen un efecto *determinante* se ha puesto en tela de juicio en otros estudios donde se encuentra la abolición, supresión, inversión, creación y exageración de las diferencias sexuales en la estructura del cerebro después de manipulaciones ambientales. Tales efectos se demostraron en varias regiones corticales y subcorticales, como el hipocampo y áreas adyacentes, así como en el perfil de los sistemas de neurotransmisión más conocidos (Vathy & Katay, 1992; Richardson et. al., 2006; Fumagalli et al., 2009). Estas investigaciones plantean la posibilidad de que la interacción de los entornos intracerebrales hormonales con factores medioambientales también revierta efectos en la configuración de diferentes patrones de expresión de los circuitos cerebrales.

Aún muchas de las interpretaciones que se atribuyen a las diferencias sexuales siguen girando entorno al eterno debate *nature vs. nurture*, como si se tratara meramente de una oposición de fuerzas en la configuración del organismo. Hasta ahora hemos revisado las aproximaciones a estas diferencias desde la óptica mecanicista determinista desde la cual el peso de lo genes supone una potente fuerza inductiva para explicar estas cuestiones. Por otro camino, los estudios anteriormente señalados que encuentran la supresión, inversión o exageración de estas diferencias se acoplan con otros trabajos donde ha sido observado que la diferenciación sexual puede progresar de forma

independiente en diferentes tejidos cerebrales, permitiendo así la variación inducida genética y ambientalmente (epigenética) en la diferenciación sexual de diferentes tejidos dentro de un mismo cerebro (McCarthy et al., 2009; McCarthy & Arnold, 2011). Esta oleada de investigaciones está suponiendo un reencuadre en el estudio de las diferencias sexuales, abriéndose paso a explicaciones más interactivas que buscan otorgar prudentemente un papel a cada uno de los elementos que intervienen en esta ecuación. Estas explicaciones tienen en cuenta el importante papel de la experiencia al reconocer que, en cada etapa del desarrollo, las contribuciones psicosociales de la experiencia, los genes y las hormonas interactúan de una manera compleja, en el sentido de que por sí solas ninguna de estas tres influencias es capaz de explicar de motu proprio las diferencias de sexo. En una controvertida publicación Rogers (2010) trataba esta polémica, y donde además plasma este sentido dinámico al reconocer el potencial de cambio y la variación continua que ocurre cuando un organismo responde a su entorno. Cada etapa del desarrollo representa una interacción dinámica entre el estado interno del organismo y las condiciones externas. Por lo tanto, los procesos implicados en la diferenciación cerebral y conductual entre los sexos son flexibles y abiertos (Rogers, 2010).

Ante esta nueva perspectiva, que concede lugar para la acción de la experiencia del organismo en interacción con su medio ambiente, aparecen los trabajos de Joel y sus colaboradores con la *teoría del mosaico* (Joel et. al., 2015). Según la cual difícilmente las diferencias entre los cerebros de mujeres y hombres corresponderían a una clasificación dicotómico-disyuntiva. Supone que para que pudiéramos hacer realmente tal distinción las diferencias sexo/género en las características cerebrales tendrían que ser altamente dimórficas e internamente consistentes. Sus trabajos con RM en más de 1.400 participantes revelan una gran superposición entre las distribuciones de mujeres y hombres para toda la materia gris, la materia blanca y las conexiones evaluadas. Este estudio

demuestra que, aunque existen diferencias entre sexo/género en el cerebro, los cerebros humanos no pertenecen a dos categorías distintas: cerebro-masculino/cerebro-femenino (Joel et. al., 2015). Según esta teoría la mayoría de los cerebros se componen de ‘mosaicos’ únicos de características, algunos más comunes en mujeres en comparación con hombres y otros más comunes en hombres en comparación con mujeres, por lo que tendría más sentido hablar de *multimorfismos* cerebrales dependientes de la experiencia que de buscar *dimorfismos* sexuales. Estos trabajos se hacen eco de otros trabajos del mismo equipo, así como resuena en otras líneas de investigación afines, como la desarrollada por Hyde con “the gender similarity hypothesis” (Hyde, 2005), como por parte de quienes replican estos resultados (Del Giudice et al., 2016).

El estudio de las diferencias sexuales en el hipocampo.

Como introducíamos en el apartado anterior, nos lleva especialmente a la reflexión la formación hipocampal puesto al no estar directamente involucrada con la reproducción se compromete con otras funciones cognitivas. Aún así, es utilizada como estructura modelo para validar las discrepancias en habilidades cognitivas espaciales/verbales entre mujeres y hombres bajo la asunción tácita de que tales diferencias volumétricas son suficientes para explicar un rendimiento desigual. Pero como hemos ido desarrollando, quizá no sea posible adjudicar este desempeño diferencial únicamente a las diferencias volumétricas debidas a un influjo hormonal remitido principalmente al período intrauterino y a las dos semanas después del nacimiento para la configuración *definitoria* de esta estructura. Se sabe que el hipocampo es una de las estructuras que más tiempo tarda en completar su desarrollo, no alcanzándose hasta la adultez temprana, especialmente en el giro dentado (O’Keefe & Nadel, 1978), y donde además se mantiene la neurogénesis durante toda la vida, dando lugar a la experiencia y a la socialización para imprimir su efecto en la constitución adulta y dinámica de esta estructura, como será discutido con posterioridad

(Sullivan et al., 2001; Noble et. al., 2012; Staff et. al., 2012).

En cuanto a los resultados de estudios con IRM en torno a las diferencias sexuales en el hipocampo parecen bastante contradictorios, puesto que mientras la mayoría de las revisiones sobre el estudio volumétrico del hipocampo encuentran esta estructura mayor en mujeres (Filipek et al., 1994; Giedd et al., 1996), otros en cambio presentan resultados con un diferencia favorable en hombres, mientras otros no encuentran diferencia alguna. Resultados tan dispares cabría situarlos en un campo de influencias ampliado, puesto que realmente pueden estar intercediendo otras variables que expliquen de manera más fidedigna las diferencias halladas en esta estructura.

Recientemente en uno de los estudios de meta-análisis de imágenes estructurales de RM sobre el volumen del hipocampo en hombres y mujeres sanos de todas las edades más exhaustivo publicado hasta la fecha (Tan et. al., 2016), se agrupa en análisis paralelos muestras de ambos sexos del volumen del hipocampo no corregido ($n=4418$) y muestras con corrección estadística para el tamaño de la cabeza ($n=2183$). Sus resultados señalan que la asunción ampliamente extendida del hipocampo como una estructura sexodimórfica no se sostiene, pues si bien encuentran que el volumen del hipocampo no corregido era ciertamente mayor en hombres, cuando se corregían las diferencias individuales respecto al tamaño de la cabeza no se revelaban tales diferencias significativas dependientes del sexo (Tan et. al., 2016).

El hecho bastante aceptado de que los hombres consistentemente presenten un volumen craneal mayor que las mujeres (Ruigrok et al., 2014), puede ser un importante factor a considerar en aras de comprender la dirección de estos efectos. Buena parte de los estudios que han examinado las diferencias de volumen cerebral entre los sexos no controlaban explícitamente esta variable, otros trabajos más rigurosos al respecto muestran que estas diferencias volumétricas ‘ligadas al sexo’ se

suavizan o desaparecen al incluir el tamaño de la cabeza como covariable en los análisis estadísticos (Rijpkema et al., 2012). La introducción de controles estadísticos más rigurosos además de la cruda normalización estereotácita automática de los cerebros pueden ayudarnos a describir más ricamente las interacciones que ocurren entre estas variables. Los métodos automáticos de segmentación del hipocampo (Maller et. al., 2006; Konrad et. al., 2009), así como los implementados para la estimación automática de tamaño de la cabeza parecen dar cuenta, al menos en buena parte, de tal divergencia de resultados. Con respecto a los métodos de corrección del tamaño de la cabeza, se ha encontrado poco viable el uso del método de proporción (Barnes et. al., 2010), indicando por otra parte que resulta mejor opción ejecutar una regresión lineal (GLM) con el volumen intracraneal total, no resultando métodos intercambiables y que arrojaban resultados dispares (Perlaki et. al., 2014). Así mismo se ha evidenciado que la mejor manera de controlar la varianza en la medición del volumen del hipocampo es la corrección por covarianza del tamaño de la cabeza (Free et al., 1995; Sanfilipo et al., 2004), efectuada preferentemente con el volumen intracraneal puesto que se considera una medición más estable y situada en el marco de desarrollo del tejido cerebral, la cual está genéticamente determinada mientras que el tejido nervioso está sujeto a cambios debidos a la plasticidad y morbilidad, resultando también menos permeable a los efectos del envejecimiento (May, 2011; Zatorre et. al., 2012).

Emplazados ante estas consideraciones metodológicas y conceptuales, seguimos la dirección propuesta por Jäncke y sus colaboradores (Jäncke et. al., 2015), quienes se remiten a la gran importancia de controlar el tamaño del cerebro para comparar las medidas del volumen cerebral entre mujeres y hombres, lo mismo que es aplicable a las interacciones entre sexo y edad. Así pues, haciendo acopio de la evidencia recabada previamente, así como investigaciones precedentes de los mismos autores (Lüders et al., 2002) y hallazgos de otros centros (Lemaître et al., 2005; Leonard et

al., 2008), el presente trabajo propone insertarse como estudio de validación de la hipótesis defendida por esta línea de investigación. Formulamos que, en efecto, el tamaño cerebral total ostenta un papel más destacado en la interpretación de las diferencias sexuales individuales descritas en el hipocampo que el ‘efecto del sexo’ cuando se aplican controles estadísticos rigurosos. En la misma dirección de los estudios anteriormente descritos (Rijpkema et al., 2012; Perlaki et. al., 2014; Tan et. al., 2016) predecimos además que las tentativas diferencias en el volumen del hipocampo se disiparían al ser corregido por el tamaño de la cabeza.

Para llevar a cabo este cometido el actual trabajo se plantea analizar los datos IRM estructural reunidos a través de de 60 personas sanas a fin de comparar los volúmenes hipocampales totales de hombres y mujeres, controlando el efecto del volumen intracraneal total y de la edad. Con esta colección de datos pretendemos responder a las siguientes cuestiones: ¿Qué tipo de influencia ejerce el tamaño de la cabeza en la estimación del volumen del hipocampo? ¿Existe un efecto consistente del sexo sobre el volumen del hipocampo completamente dissociable e independiente tras la corrección del tamaño de la cabeza?.

Participantes y método.

Participantes.

Los datos volumétricos de los 60 participantes que fueron empleados para el presente trabajo habían sido reclutados como sujetos control para proyectos de investigación en el Laboratorio de Imágenes Cerebrales (BIL) del Instituto de Tecnologías Biomédicas perteneciente al Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN) de la Universidad de La Laguna. Todos ellos fueron seleccionados tras superar una pequeña entrevista semi-estructurada de criba para la admisión como sujetos control, descartada la incidencia de daño cerebral de significación clínica conocido, trastornos mentales diagnosticados, la toma de medicación o historial de dependencias de

sustancias.

La muestra de 60 participantes ($28,13 \pm 10,9$ años, rango 19 – 60), fue agrupada por sexos (mujeres y hombres) con el mismo número de participantes ($n=30$) en cada uno de ellos ($27,3 \pm 10,43$, rango 19 – 60; $28,93 \pm 11,57$, rango 19 – 60, respectivamente), todos ellos residentes en el archipiélago canario, hispanoparlantes y que, según medidas de autoinforme, afirmaron presentar preferencia manual diestra en su totalidad, salvo una mujer que manifestó ser ambidextra. Los participantes, en conformidad con la Declaración de Helsinki, fueron informados del protocolo al que iban a someterse y firmaron el consentimiento informado sobre el estudio y la política de protección de datos previa consecución del beneplácito del Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal de La Universidad de La Laguna.

Procesamiento de las imágenes de RM.

La reconstrucción cortical y la segmentación volumétrica se realizaron con el paquete de software de libre uso para análisis de imágenes FreeSurfer version 6.0 (Fischl et al., 2002) <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>, cuyos detalles técnicos y validación se hallan ampliamente documentados en publicaciones previas (Dale et al., 1999; Dale & Sereno, 1993; Fischl & Dale, 2000; Fischl et al., 2001). Básicamente en su formato de procesamiento por defecto FreeSurfer (FS) por medio de un procedimiento altamente automatizado proporciona una secuencia de procesamiento completa para los datos estructurales obtenidos a través de MRI. De manera sucinta, este procedimiento incluye: la extracción del cráneo, corrección del campo de polarización B1 y segmentación de la materia gris-blanca; etiquetado automático de regiones corticales y subcorticales; registro no lineal de la superficie cortical de cada individuo con un atlas estereotáxico para permitir efectuar análisis estadísticos de diferencias de morfometría grupal.

Finalmente, tras toda esta serie de operaciones pudimos obtener las medidas de los volúmenes de

varias regiones corticales y subcorticales, entre las que se encontraba también el volumen del hipocampo y las medidas del espacio intracraneal total de cada participante.

Procedimientos de segmentación y volumetría

Medición del Volumen Intracraneal Total

Para el cómputo del volumen intracraneal total utilizamos la solución automatizada que proporciona FS a tal efecto, que aunque no consigue soslayar el sesgo dependiente del tamaño del cráneo se ha visto menos susceptible al sesgo asociado al género que otros programas (Nordenskjöld et. al., 2013). Dada la dificultad de ofrecer una medición ajustada del tamaño de la cabeza utilizando el contraste en T1, el FS ofrece una estimación automática del parámetro del volumen intracraneal total (eTIV) ejecutando un algoritmo que pone en relación la eTIV con la transformación lineal al espacio MNI305 descrito más en detalle en Buckner et al., 2004. Este cálculo se aplica como preámbulo para introducirse esta estimación como variable covariante en los análisis estadísticos.

Segmentación del hipocampo.

El protocolo de segmentación hipocámpica ejecutado automáticamente tras el procesamiento de imágenes del FS, que se puede consultar más detalladamente (Fischl, et. al., 2002), viene dispuesto durante la fase de preprocesamiento antes de aplicar el etiquetado basado en el modelo de Markov atendiendo a ciertas reglas lógico-matemáticas preimpuestas. Debido a la extrema delgadez de la base de la circunvolución parahipocámpal que separa la materia gris cortical del hipocampo, se llevan a cabo algunos cambios basados en estas reglas para mantener las etiquetas del hipocampo superiores a la circunvolución parahipocámpal. Finalmente se reetiquetan los vóxeles que se han etiquetado como hipocampo que tienen materia blanca cortical a 2 mm tanto en los planos de medial a lateral como de anterior a posterior como sustancia gris cortical.

Análisis estadísticos.

Todos los análisis estadísticos referidos en el presente trabajo fueron ejecutados utilizando el soporte de software prestado por el programa R (Core Team, 2013). Asimismo se utilizó para efectuar los controles exploratorios previos de calidad de los datos, la revisión gráfica preliminar y la comprobación de los supuestos subyacentes a los modelos matemáticos empleados.

A efectos de poner a prueba las hipótesis que manejábamos y subrayar la necesidad de considerar la inclusión de ciertas variables en los modelos de predicción cuando se trata de conocer el volumen de estructuras cerebrales para encontrar efectos más fidedignos y, por otra parte, para contrastar el efecto que representa ignorar estas consideraciones cuando lo que se busca precisamente es comparar diferencias de género y las interpretaciones sesgadas que puede acarrear.

Para resaltar estas cuestiones decidimos llevar a cabo dos análisis paralelos:

- Primeramente, llevamos a cabo un análisis de varianza con el modelo ANOVA de efecto fijo completamente independiente, utilizando como variable dependiente el volumen total del hipocampo dejando la pertenencia al sexo como variable inter-participante.
- A continuación, realizamos una corrección del tamaño de la cabeza (como eTIV) por medio del GLM, construyendo un modelo de regresión múltiple con el volumen absoluto del hipocampo como variable criterio y con las variables eTIV y sexo como predictoras, realizando a continuación un análisis de la varianza (ANCOVA) utilizando en este caso el volumen intracraneal estimado como covariante.

Además, con el fin de controlar los posibles efectos distorsionadores de la edad, las comparaciones anteriores se repitieron utilizando la regresión lineal múltiple con la edad como otra variable independiente. Los resultados se consideraron significativos a $P \leq 0.05$ para todas las pruebas estadísticas.

Resultados

Siguiendo la orientación manifestada en el apartado anterior pasamos a la descripción de los resultados. Preliminarmente, resultado del primer análisis podemos observar en la figura 1 cómo los hombres manifiestan un volumen hipocampal bruto mayor que las mujeres. El análisis de ANOVA parece arrojar una significación estadística en esta diferencia [$F(1,118) = 45.14$, $\eta^2 = 0,18$, $p < 0.001$], con un tamaño de efecto nada despreciable que de modo tentativo podría inclinarnos a considerar que efectivamente en términos absolutos el volumen hipocampal de los hombres en nuestra muestra es mayor que el de las mujeres.

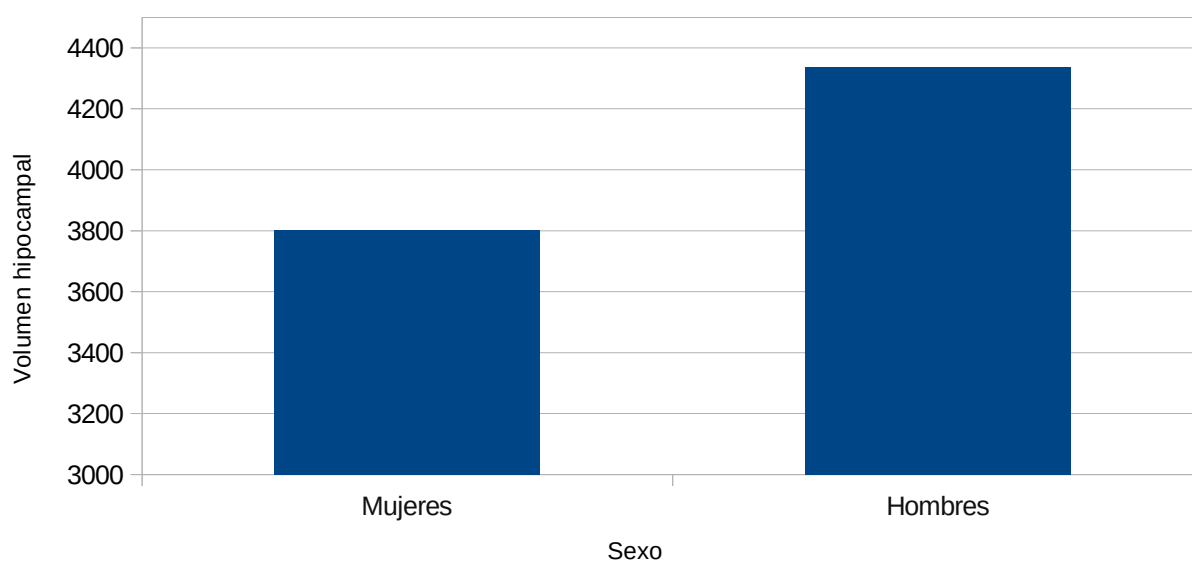


Figura 1: Gráfica de barras del primer contraste de ANOVA, en el que se observa el efecto significativo para hombres al no considerar el tamaño de la cabeza sobre el volumen del hipocampo.

En cuanto a la segunda comparación, rápidamente en la figura 2 podemos apreciar que al efectuar la corrección oportuna la distancia entre ambos grupos se disminuye notoriamente. Por su parte, los resultados de la ejecución del análisis de ANCOVA no encuentran significación estadística cuando se introduce la corrección del tamaño de la cabeza utilizando la variable eTIV como covariante [$F(1,117) = 50.09$, $\eta^2 = 0,006$, $p < 0,5$].

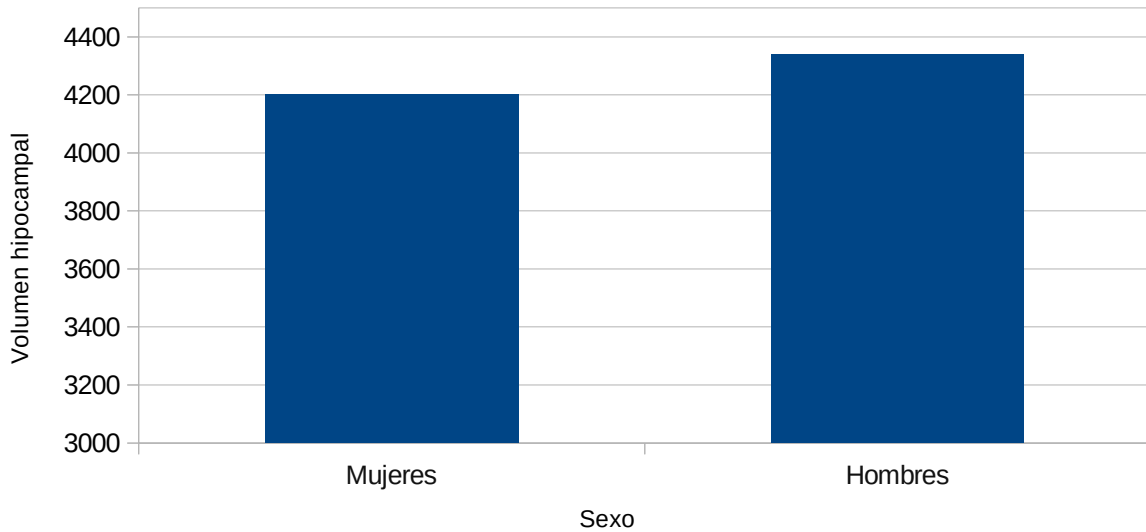


Figura 2. Gráfico de barras resultado del ANCOVA con eTIV como covariante, en la que se observa la desaparición del efecto anterior.

DISCUSIÓN

En este trabajo pretendimos poner en tela de juicio experimentalmente las evidencias con respecto al hipocampo como una estructura *sexodimórfica*, y con ello la interpretación generalizada que invariablemente acompaña a las discrepancias en el desempeño de habilidades espaciales y verbales en base a las supuestas *diferencias* estructurales subyacentes. Para ello dispusimos de los datos de RM estructural de una muestra de 60 participantes de ambos sexos equiponderados aportada por el Brain Imaging Lab (BIL), extrayendo las medidas del volumen del hipocampo absoluto y el volumen intracraneal de cada uno para someterlos a comparaciones estadísticas. Con estos datos, nuestro objetivo primordial fue poner a prueba si las diferencias encontradas en el volumen del hipocampo eran explicadas inequívocamente por la pertenencia al grupo, i.e. por ser “mujer” o por ser “hombre”, y que realmente no podían ser atribuidas a otras variables. Nuestra predicción fue que de encontrarse diferencias en los volúmenes absolutos, éstas desaparecerían al

efectuar una corrección por el tamaño de la cabeza, mostrándose el auténtico efecto supresor de esta variable sobre la atribución del afecto al “sexo”, mientras que el influjo del tamaño de la cabeza se instalaría como un predictor más ajustado para explicar tales diferencias.

Cuando estos resultados se ponen al luz de la evidencia actual, en trabajos paralelos en términos de hipótesis, resultados obtenidos y controles estadísticos empleados encontramos como nuestros estudios convergen con la línea seguida por Jäncke y sus colegas (2016) y otros investigadores (Lemaître et al., 2005; Leonard et al., 2008) quiénes también hallan un efecto supresor del tamaño relativo de la cabeza cuando se introduce como covariante. Asimismo, nuestros resultados son comparables con el meta-análisis del grupo de Tang, quiénes encontraban para los volúmenes brutos del hipocampo un balance positivo en hombres, efecto que desaparece en las investigaciones que introducían algún control para el tamaño de la cabeza (Tang et. al., 2016). Otros investigadores en muestras pequeñas como la nuestra encuentran también resultados asimilables al introducir controles de covarianza en sus análisis (Barnes et. al., 2010; Rijpkema et al., 2012; Perlaki et. al., 2014).

Habida cuenta de la importancia de contar con controles estadísticos más apropiados cuando lo que se pretende es conocer el efecto del “sexo” sobre el volumen del hipocampo, cabría responder al motivo de las diferencias cognitivas descritas por la investigación a hombros de un marco de interacción de variables ampliado que posibilite conocer el efecto que el entorno y la experiencia ejercen como factores socializadores para interpretar estos resultados.

Explicaciones deterministas frente a interactivas.

Como ya introducíamos al comenzar este trabajo, muchos estudios que encuentran diferencias dependientes del sexo en el hipocampo acuden a una etiología neuroendocrina para explicar sus resultados. Si bien estas explicaciones apuntan a que el hipocampo efectúa gran parte de su

crecimiento y diferenciación sexual hormonalmente dirigida durante períodos sensibles del desarrollo, y que los cambios dispuestos después de estos períodos solo se remitirían a ligeras adaptaciones neuronales regionales pero que la organización gruesa de esta estructura ya se encontraría constituida o permanentemente diferenciada (MacLusky et al. 1987; Madeira & Lieberman, 1995).

Sin embargo, sin negar el influjo más o menos importante que las hormonas puedan tener sobre el hipocampo, también sabemos que es uno de los tejidos cerebrales que más tarda en completar su desarrollo, no alcanzándose hasta la adultez temprana cuando puede alcanzar hasta en doble de su peso (O'Keefe & Nadel, 1978). De modo que, realmente, la mayor parte del desarrollo ontogénico del hipocampo ocurre en un contexto psicosocial, la cual es además una de las pocas estructuras donde se mantiene la neurogénesis durante toda la vida. Especialmente en humanos, donde el período de aprendizaje se prolonga ampliamente hasta conseguir insertarnos en nuestro entorno culturalmente construido, el impacto que la experimentación ejerce con el contexto produce importantes demandas a la dinámica neural para responder adaptativamente a los requerimientos de este tipo particular de entorno.

Como hemos reseñado con anterioridad, los enfoques interaccionistas van en esta dirección al evidenciar que las diferencias cerebrales no vienen solamente sexualmente determinadas sino que se construyen en un contexto dinámico de interacción con el entorno, donde la genética, las hormonas, los factores del desarrollo y la experiencia del organismo a través factores mediacionales de socialización serían en último término los responsables de la construcción de las estructuras no solamente durante períodos sensibles, sino durante todo el desarrollo vital del individuo (Rogers, 2010).

El lugar de los factores psicosociales.

En este punto, una perspectiva interesante viene aportada por las investigaciones con las que introducíamos este trabajo y propusimos traer a discusión posteriormente. Con el estudio de diferencias en el volumen del hipocampo dependientes de la genética y el entorno entre gemelos, Sullivan y sus colegas (2010) encuentran evidencias de que su volumen es menos dependiente de la genética en comparación con el de otras estructuras corticales, con una varianza explicada por genética entorno a la mitad en comparación con otras estructuras en una proporción 40-80% (Sullivan et al., 2010). Según los autores, estos resultados sugerirían que el ambiente, por sí mismo o en interacción con los genes, tendría la posibilidad de ejercer mayor influencia sobre el tamaño del hipocampo en comparación con otras regiones corticales más dependientes de la genética.

Estos descubrimientos dan base para concebir las diferencias estructurales, particularmente en el hipocampo, como consecuencia de las experiencias vitales, dando lugar a los factores del desarrollo vital a participar como ineludibles mediadores de la diversidad neuronal en cerebros diversamente funcionales. Este hecho, contextualizado en un entorno sociocultural determinado donde indisociablemente acontece la experiencia, permite a factores psicosociales de toda índole influir en la construcción dinámica durante todo el curso vital. Así se ha visto que factores tempranos como el estatus socioeconómico en la infancia sea un predictor más robusto que el sexo, raza o coeficiente intelectual para explicar la variabilidad del volumen en el hipocampo (Noble et. al., 2012), efecto que no solo se encuentra en la infancia sino que parece extensivo a la adultez según datos del equipo de Staff (2012). Estos últimos encuentran que el nivel socioeconómico durante la infancia continúa siendo mejor predictor del volumen del hipocampo en los últimos años de vida que el sexo, la capacidad mental a la edad de 11 años, el nivel socioeconómico adulto y la educación. Un efecto que sigue siendo detectable más de 50 años después (Staff et. al., 2012). Resultando ser nuevamente un factor psicosocial mejor predictor para explicar la variabilidad en el

volumen del hipocampo que diferencias individuales como el volumen intracraneal, edad, sexo, actividad física o estilo de vida.

El efecto de no considerar una amplia gama de variables psicosociales, que como se ha destacado sí que tienen una influencia notable, y que sean tratadas como variables molestas a la hora de realizar comparaciones cerebrales basadas únicamente en la condición “sexo”, conduce en muchos casos a realizar interpretaciones basadas en saltos inferenciales que la evidencia no puede soportar. El hecho de que toda esta amplitud de fuentes de diversidad cerebral y funcional sea deliberadamente tomada como varianza de error, indeseable para la investigación, se hace reflejo del impedimento que le ha supuesto a la investigación definir las diferencias cerebrales acudiendo únicamente *al sexo y sus consecuencias*.

¿Dimorfismos sexuales o multimorfismos cerebrales?

En este momento, ante este aluvión de fuentes de influencia en la configuración subjetiva y dinámica del cerebro, parece cobrar todo sentido los resultados arrojados por los estudios de Joel y sus colaboradores (2015). Frente a la búsqueda de categorías dicotómico-disyuntivas y la formulación de listar *‘las diferencias sexuales’*, la teoría del mosaico responde de manera más elocuente ante esta perspectiva planteando que sería más conveniente referirnos a *multimorfismos* cerebrales a la hora de describir el ‘mosaico’ único de características que exhibe cada persona dependientes de la experiencia cuando pretendemos explicar las diferencias cerebrales humanas, con un alto grado de solapamiento entre las distribuciones de “mujeres” y “hombres”.

Concretamente, el equipo de Joel propone que dado este característico patrón de distribución entre las poblaciones de hombres y mujeres carecería de sentido la búsqueda de dimorfismos sexuales. Añaden además que los trabajos que encuentran diferencias volumétricas favorables para uno u otro sexo están sujetos a la suposición tácita de que los cerebros de mujeres y hombres son

diferentes y que las fallas para encontrar diferencias sexuales consistentes reflejan falsos negativos, en contraste, estos sostienen que las *diferencias* sexuales documentadas realmente se deberían a errores de falso positivo (Joel, 2011, p. 3).

Limitaciones

Este trabajo no está exento de limitaciones que hacen mella sobre las interpretaciones que con estos resultados pueden hacerse, presentes en parte de nuestra metodología. En primer lugar, siendo quizá el factor más limitante en cuanto a la extracción de interpretaciones, el tamaño muestral escogido no es lo suficientemente grande como para identificar efectos que de partida se conoce que son pequeños, sutiles y con función desconocida. Problema que se ve incrementado al no haber practicado controles objetivos sobre otras variables de los participantes más allá del sexo, la edad y la dominancia manual por medidas de autoinforme, cuando se sabe que factores como nivel socioeconómico, la concurrencia con psicopatologías, enfermedades neurológicas silentes, adicciones o la prescripción de medicamentos con efectos secundarios sobre el hipocampo, ejercen efectos sobre el volumen de esta estructura. Asunto que se resolvería con la aplicación de controles más rigurosos como inventarios de personalidad estandarizados, controles para el coeficiente intelectual, años de educación recibida, pruebas de criba neurológicas u otros instrumentos dispuestos para conocer en más detalle otras fuentes de varianza que contribuyen a la pérdida de potencia estadística sobre los efectos que se pretenden describir.

Por otra parte, con el planteamiento metodológico dispuesto los resultados aquí expuestos poco pueden aventurar sobre los efectos en habilidades cognitivas, si bien para ello hubiese sido necesaria la inclusión de pruebas neuropsicológicas estandarizadas para evaluar el desempeño cognitivo en un amplio abanico de facetas para poder estudiar correlaciones con el volumen extraído de la estructura de interés para este trabajo. Así que creemos que el intento de interpretar

las posibles diferencias en el desempeño cognitivo en base a estos resultados y al planteamiento experimental elegido excede con creces los objetivos en este estudio. Asuntos que se habrían de integrar en trabajos más detallados elaborados a este respecto.

Consideraciones y remarques finales.

Este trabajo, en suma, ejemplifica cómo aún contando con una reducida muestra y pocos controles, las diferencias ostensiblemente aparentes en la estructura del hipocampo pueden desvanecerse cuando empleamos un tratamiento estadístico arraigado en amplias consideraciones sobre la multitud de variables que pueden estar interviniendo es este tipo de estudios. La evidencia aquí presentada está suponiendo un auténtico reencuadre en el estudio de las diferencias sexuales, el asunto de que el Dogma Central de la biología molecular se halla presentado como la única vía unidireccional capaz de producir cambios en la estructura neural se abre paso a explicaciones más interactivas para otorgar prudentemente un papel a cada uno de los elementos que intervienen en la manifestación de cerebros diversamente funcionales. En humanos, no puede seguir negándose el importante peso de los factores psicosociales en la construcción dinámica e interactiva del cerebro que responde adaptativamente al entorno en el que se encuentran. A fin de cuentas, ateniéndonos a la magnitud de fuentes de influencias en la variabilidad cerebral, los estudios del equipo de Joel (2015) parecen arrojar luz sobre todo este panorama al reconocer que quizá sea más adecuado atender a la diversidad cerebral como multimorfismos dependientes de la experiencia.

Referencias.

- Andreano, J.M. & Cahill, L. (2018). Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 16, 248–266. doi: 10.1101/lm.918309.
- Barnes, J., et. al., (2010). Head size, age and gender adjustment in MRI studies: a necessary nuisance?. *NeuroImage*, 53 (4), 1244–1255. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.025
- Bear, M.F., Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (2016). *Neurociencia: La exploración del cerebro*. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(6), 477-484. doi:[10.1038/nrn1909](https://doi.org/10.1038/nrn1909).
- Cosgrove, K.P., Mazure, C.M. & Staley, J.K. (2007). Evolving Knowledge of Sex Differences in Brain Structure, Function and Chemistry. *Biol Psychiatry*, 62(8), 847-855. doi:[10.1016/j.biopsych.2007.03.001](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.001).
- Del Giudice M, Lippa, R.A, Puts, D.A., Drew H. Bailey, D.H., Bailey, J.M, & Schmitt, D.P. (2016) Joel et al.'s method systematically fails to detect large, consistent sex differences. *Proc Natl Acad Sci USA*, 113(14), E1965. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525534113>
- Filipek, P.A., Richelme, C., Kennedy, D.N. & Caviness Jr., V.S., (1994). The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cereb. Cortex*, 4(4), 344–360.
- Free, S.L., Bergin, P.S., Fish, D.R., Cook, M.J., Shorvon, S.D., & Stevens, J.M. (1995). Methods for Normalization of Hippocampal Volumes Measured with MR. *AJNR Am J Neuroradiol*, 16(4), 637–643.
- Frotscher, M. (2008). *Atlas de Anatomía: con correlación clínica. Tomo 3, Sistema nervioso y órganos de los sentidos (9º ed)*. Madrid: Panamericana.
- Fumagalli, F., Pasini, M., Frasca, A., Drago, F., Racagni, G., & Riva, M. A. (2009). Prenatal stress alters glutamatergic system responsiveness in adult rat prefrontal cortex. *J. Neurochem*.

109(6), 1733–1744. doi:[10.1111/j.1471-4159.2009.06088.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06088.x).

Giedd, J.N., Vaituzis, A.C., Hamburger, S.D., Lange, N., Rajapakse, J.C., Kaysen, D., Vauss, Y.C. & Rapoport, J.L. (1996). Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4–18 years. *J. Comp. Neurol*, 366(2), 223–230. doi:[10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960304\)366:2<223::AID-CNE3>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960304)366:2<223::AID-CNE3>3.0.CO;2-7)

Goldstein, J., Seidman, L., Horton, N., Makris, N., Kennedy, D. & Caviness, V. (2001) Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 11(6), 490–497.

Hartley, T., Maguire, E.A., Spiers, H.J. & Burgess, N. (2003). The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, 37(5), 877-888.

Hyde, J.S. (2005). The gender similarities hypothesis. *Am. Psychol.* 60, 581–592. doi:[10.1037/0003-066X.60.6.581](https://doi.org/10.1037/0003-066X.60.6.581).

Jäncke, L., Mérillat, S., Liem, F. & and Hånggil, J. (2015). Brain Size, Sex, and the Aging Brain. *Human Brain Mapping*, 36(6), 150–169. doi:[10.1002/hbm.21052](https://doi.org/10.1002/hbm.21052).

Joel, D., (2011). Male or female? Brains are intersex. *Front Integr Neurosci*, 5, 57. doi:[10.3389/fnint.2011.00057](https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00057).

Joel, D., et al. (2015) Sex beyond the genitalia: The human brain mosaic. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112(50), 15468–15473.

Junqué, C. y Barroso, J. (coords.) (2009). *Manual de Neuropsicología*. Madrid: Síntesis.

Kimura, D. (1996). Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function. *Curr Opin Neurobiol*, 6(2), 259-263.

Konrad, C., Ukas, T., Nebel, C., Arolt, V., Toga, A.W. & Narr, K.L. (2009). Defining the human

hippocampus in cerebral magnetic resonance images — An overview of current segmentation protocols. *NeuroImage*, 47(4), 1185–1195. doi:[10.1016/j.neuroimage.2009.05.01](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.01)

Lemaître, H., Crivello, F., Grassiot, B., Alperovitch, A., Tzourio, C. & Mazoyer, B. (2005): Age - and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage*, 26(3), 900–911. doi:[10.1016/j.neuroimage.2005.02.042](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.042)

Leonard, C.M., Towler, S., Welcome, S., Halderman, L.K., Otto, R., Eckert, M.A. & Chiarello, C. (2008). Size matters: cerebral volume influences sex differences in neuroanatomy. *Cereb Cortex*, 18(12), 2920–2931. doi: [10.1093/cercor/bhn052](https://doi.org/10.1093/cercor/bhn052).

Lüders, E., Steinmetz, H. & Jäncke, L. (2002). Brain size and grey matter volume in the healthy human brain. *Neuroreport*, 13(17), 2371–2374. doi:[10.1097/01.wnr.0000049603.85580.da](https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000049603.85580.da)

Maller, J.J., Réglade-Meslin, C., Anstey, K.J & Sachdev, P. (2006). Sex and Symmetry Differences in Hippocampal Volumetrics: Before and Beyond the Opening of the Crus of the Fornix. *HIPPOCAMPUS*, 16(1), 80–90. doi:[10.1002/hipo.20133](https://doi.org/10.1002/hipo.20133)

McCarthy, M.M. & Arnold, P.A. (2011). Reframing sexual differentiation of the brain. *Nature Neuroscience*, 14(6), 677-683. doi: [10.1038/nn.2834](https://doi.org/10.1038/nn.2834).

McCarthy, M.M., Wright, C.L., & Schwarz, J.M. (2009). New tricks by an old dogma: mechanisms of the organizational/activational hypothesis of steroid-mediated sexual differentiation of brain and behavior. *Horm. Behav.* 55(6), 655–665. doi: [10.1016/j.yhbeh.2009.02.012](https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.02.012).

MacLucusky, N.J., Clark, A.S., Frederick, N. & Goldman-Rakic, P.S. (1987). Estrogen formation in the mammalian brain: Possible role of aromatase in sexual differentiation of the hippocampus and neocortex. *Steroids*, 50(4-6), 459-474.

Madeira, M.D. & Lieberman, A.R. (1995). Sexual dimorphism in the mammalian limbic system.

Prog Neurobiol, 45(4), 275-333.

Maguire, E.A., & Hassabis, D. (2011) Role of the hippocampus in imagination and future thinking.

Proc Natl Acad Sci USA, 108(11), E39.

May, A. (2011): Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn*

Sci, 15(10), 475–482. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.002

Moscovitch, M., Rosenbaum, R.S., Gilboa, A., Addis, D.R., Westmacott, R., Grady, C.,

McAndrews, M.P., Levine, B., Black, S.A., Winocur, G., & Nadel, L. (2005). Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account

based on multiple trace theory. *Journal of anatomy*, 207(1), 35-66. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00421.

Murray, E. A., & Bussey, T. J. (1999). Perceptual-mnemonic functions of perirhinal cortex. *Trends*

in Cognitive Sciences, 3(4), 142–151.

Noble, K.O., Houston, S.M., Kan & E., Sowell, E.R. (2012). Neural correlates of socioeconomic

status in the developing human brain. *Developmental Science*, 15(4), 516-527. doi: 10.1111/j.1467-7687.2012.01147.x

Nolte, J., & Angevine, J. B. Jr. (2009). *El encéfalo humano en fotografías y esquemas (3ªed)*.

Barcelona: Elsevier España.

Nordenskjöld, R., Malmberg, F., Larsson, E.M., Simmons, A., Brooks, S.J., Lind, L., Ahlström,

H., Johansson, L. & Kullberg, J. (2013). Intracranial volume estimated with commonly used methods could introduce bias in studies including brain volume measurements.

NeuroImage, 83, 355–360. doi: 10.1016/j.neuroimage.

Nopoulos, P., Flaum, M., O’Leary, D. & Andreasen, N.C. (2000). Sexual dimorphism in the human

brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*, 98(1), 1–13.

- O'Keefe, J. & Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon Press.
- Phoenix, C.H., Goy, R.W., Gerall, A.A. & Young, W.C. (1959). Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology*, 65, 369–382.
- Perlaki, G. et. al., (2014). Are there any gender differences in the hippocampus volume after head-size correction? A volumetric and voxel-based morphometric study. *Neuroscience Letters*, 570, 119–123. doi: 10.1016/j.neulet.2014.04.013
- Richardson, H.N., Zorrilla, E.P., Mandyam, C.D., & Rivier, C.L. (2006). Exposure to repetitive versus varied stress during prenatal development generates two distinct anxiogenic and neuroendocrine profiles in adulthood. *Endocrinology*, 147(5), 2506–2517. doi:10.1210/en.2005-1054.
- Rijkema, M., Everaerd, D., van der Pol C., Franke, B., Tendolkar, I. & Fernández, G. (2012). Normal sexual dimorphism in the human basal ganglia. *Hum Brain Mapp*, 33(5), 1246–1252. doi:10.1002/hbm.21283
- Rogers, L. (2010). Sexing th brain: the science and pseudoscience of sex differences. *J Med Sci*, 26(6), S4-9. doi: 10.1016/S1607-551X(10)70051-6.
- Ruigrok, A.N., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M,C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M.V., Tait, R.J. & Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci Biobehav Rev*, 39, 34–50. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.12.004
- Sanfilipo, M.P., Benedict, R.H.B., Zivadinov, R. & Bakshie,R. (2004). Correction for intracranial volume in analysis of whole brain atrophy in multiple sclerosis: the proportion vs. residual method. *NeuroImage*, 22(4), 1732– 1743. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.037.
- Scoville, W. B, & Milner B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J*

Neurol Neurosurg Psychiatry, 20(1), 11–21.

Squire, L.R & Bayley, P.J. (2007). The neuroscience of remote memory. *Curr Opin Neurobiol*, 17(2), 185-196. doi:[10.1016/j.conb.2007.02.006](https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.02.006)

Staff, R.T, Murray, A.D., Ahearn, T.S., Mustafa, N., Fox, H.C. & Whalley, L.J. (2012). Childhood Socioeconomic Status and Adult Brain Size: Childhood Socioeconomic Status Influences Adult Hippocampal Size. *Ann Neurol*; 71(5), 653–660. doi: 10.1002/ana.22631.

Sullivan, E.V., Pfefferbaum, A., Swan, G.A., & Carmelli, D. (2001). Heritability of Hippocampal Size in Elderly Twin Men: Equivalent Influence From Genes and Environment. *HIPPOCAMPUS*, 11(6), 754–762. doi. [10.1002/hipo.1091](https://doi.org/10.1002/hipo.1091)

Tang, .T, Jiao, .Y, Wang, X. & Lu, Z, (2013). Gender versus brain size effects on subcortical gray matter volumes in the human brain. *Neurosci Lett*, 556(2013), 79–83.

Vathy, I., & Katay, L. (1992). Effects of prenatal morphine on adult sexual behavior and brain catecholamines in rats. *Brain Res. Dev. Brain Res*, 68, 125–131

Ward, J. (2015). *The Student's Guide to Cognitive Neuroscience*. Psychology Press.

Zatorre, R.J., Fields, R.D. & Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci*, 15(4), 528–536. doi: 10.1038/nn.3045