



AREA 3. CUADERNOS DE TEMAS GRUPALES E INSTITUCIONALES

(ISSN 1886-6530)

www.area3.org.es

Nº 4 – Invierno 1996-97

Diferencias cerebrales entre el hombre y la mujer

M^a José Barral (1)

El hombre y la mujer no sólo difieren en sus características físicas y su función reproductora sino también en la forma de relacionarse con el exterior y en su capacidad de resolver problemas intelectuales.

Estas últimas diferencias se han querido atribuir exclusivamente a las diferentes experiencias vividas durante el desarrollo (familia, educación, cultura,...), pero hoy por hoy conocemos que hay factores que condicionan la organización del cerebro en una etapa precoz de la vida y, por lo tanto, los ambientes actúan sobre cerebros que ya presentan una organización distinta según se trate de una niña o de un niño.

Los factores que tienen que ver con las diferencias entre varones y mujeres son diversos, en este artículo nos centraremos en los niveles genético y hormonal, haciendo posteriormente una referencia a los niveles antropológico y sociocultural.

Nivel genético

A dotación genética de la especie humana (genotipo) está compuesta por 23 pares de cromosomas, de ellos 22 pares son iguales para hombres y mujeres (son los llamados autosomas) y el otro par, formado por los llamados cromosomas sexuales, es diferente: XX en la mujer, XY en el hombre.

Estos cromosomas son, pues, los responsables de la diferenciación sexual de hombres y mujeres; de ellos depende la diferenciación de las gonadas hacia ovarios, en el caso de la mujer y hacia testículos en el caso del varón; hecho que acontece entre la sexta y la séptima semana postfecundación. Estas gonadas serán las responsables de la producción de los

¹¹ *M^a José Barral es profesora de Ciencias Morfológicas de la Facultad de Medicina de Zaragoza.*

gametos o células sexuales: óvulos y espermatozoides y de la producción de las hormonas feminizantes (estradiol) y masculinizantes (testosterona). De estas hormonas depende el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios que darán lugar al fenotipo morfológico femenino o masculino (conjunto de caracteres externos de los que deriva la asignación de sexo en el momento de nacimiento).

Diferentes equipos investigadores han trabajado para asignar un papel activo en esta diferenciación al cromosoma X o al cromosoma Y.

La existencia de anomalías genéticas como el síndrome de Turner, con un genotipo XO y un fenotipo femenino, o el síndrome de Klinefelter, con un genotipo XXY y un fenotipo masculino, abogaba por un papel activo del cromosoma Y. Posteriormente, en 1990, los siguientes descubrimientos corroboran ese papel activo del cromosoma Y en la determinación del sexo:

1) El descubrimiento del gen SRY (sexdetermining región Y) del cromosoma Y, por Peter Goodfellow y su equipo. Este gen es responsable de la formación de los testículos y otros órganos sexuales de los machos.

2) Las evidencias de la inactivación de un cromosoma X en los XX, determinada por la existencia de un gen, el gen XIST (único gen activo del cromosoma X que se va a inactivar), responsable de la condensación de ese cromosoma X formando un orgánulo visible al microscopio de luz en el núcleo de las células de un organismo femenino llamado "corpúsculo de Barr".

Pero, otras evidencias demuestran que el cromosoma Y no es el único responsable de esa diferenciación y que el cromosoma X también participa, como lo demuestra el descubrimiento del gen "TFM" del cromosoma X responsable de los receptores celulares para las hormonas masculinas, sin cuya existencia estas hormonas serían inactivas. O el trabajo publicado en 1994 por un grupo de genetistas italianas dirigidas por Giovanna Camerino, en el que ponían en evidencia que cuando existía una alteración consistente en la duplicación de una región del cromosoma X, aunque el genotipo de esos individuos fuera XY, su fenotipo era femenino.

Por otra parte, en otras especies animales, como por ejemplo en la *Drosophila* (mosca del vinagre), animal clave en los estudios genéticos, se ha demostrado que la diferenciación sexual hacia macho o hembra depende del número de cromosomas X y no de la existencia del cromosoma Y.

Además existen especies sin cromosomas sexuales cuyos activadores genéticos de la determinación sexual son externos como por ejemplo la temperatura a la que son incubados los huevos, es el caso del "Geco leopardo", una especie de lagarto.

El desarrollo de nuestro sistema nervioso se ha puesto en relación con varios cromosomas, los pares autosómicos 4, 5, 8, 13, 18 ó 21 y el cromosoma sexual X. La existencia de alteraciones en estos cromosomas produce síndromes clínicos que cursan con diferentes grados de retraso mental, uno de estos síndromes, el llamado "síndrome de fragilidad del cromosoma X" (producido por una alteración del cromosoma X), segunda causa

más frecuente de retraso mental después del síndrome de Down, que se presenta dos y medio veces más frecuentemente en niños que en niñas y además de forma más severa.

Nivel hormonal

Pero aunque la genética no nos aporta causas directas de la diferenciación sexual de nuestro cerebro, si es responsable indirectamente, ya que como hemos señalado antes la dotación genética es la responsable de la diferenciación gonadal y ésta a su vez de la producción de hormonas sexuales y nuestro cerebro es uno de los órganos diana de estas hormonas.

El desarrollo cerebral está influenciado por un grupo de hormonas llamadas esteroideas que tienen unas características comunes: 1) que todas ellas son sustancias químicas que derivan del colesterol, 2) que su receptor se localiza en el citoplasma o núcleo de la célula diana y nunca en su superficie (membrana) y 3) que son capaces de unirse al DNA y alterar la expresión génica de la célula diana.

El cerebro necesita para su maduración hormonas de tipo esteroideo producidas por la glándula tiroides, las glándulas suprarrenales y las gónadas.

En la primera mitad del embarazo, los cerebros de niños y niñas están sometidos a la influencia de estrógenos y progesterona producidos por la madre (ya que estas hormonas pasan la barrera placentaria) y posteriormente producidos por la propia placenta.

El testículo de los niños a partir de la novena semana comienza a liberar testosterona, esta hormona circula libremente y por su pequeño tamaño es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Una vez en el cerebro, dos enzimas deberán degradarla a hormonas más activas. Una de esas enzimas es la 5-alfa-reductasa, escasamente representada en cerebro, aunque es la enzima más abundante en órganos periféricos, que degrada la testosterona a 5-alfa-dihidrotestosterona; se localiza fundamentalmente en hipófisis y troncoencéfalo. La otra enzima es la aromatasa, mucho más abundante en cerebro que en órganos periféricos, que degrada la testosterona a estradiol; esta enzima se localiza en sistema límbico.

El ovario de las niñas comienza a producir estradiol un poco más tarde, hacia la décima semana. Esta hormona no circula libremente sino que lo hace unida a una proteína de gran tamaño, la alfa-feto-proteína; de esta forma, el estradiol tiene más dificultades para pasar la barrera hematoencefálica,... con lo cual la llamada masculinización del cerebro es un fenómeno cuantitativo, no cualitativo, ya que la hormona activa en todos los casos es el estradiol.

Estas hormonas tienen efectos organizativos, es decir, producen alteraciones permanentes en el cerebro, cuando su efecto se provoca en un período llamado "crítico", que en los humanos en la mayor parte de estructuras dimórficas cerebrales acontece entre el cuarto y séptimo mes de vida intrauterina, aunque para algunos núcleos hipotalámicos este periodo se puede alargar hasta el cuarto año de vida.

Los picos hormonales que suceden en la pubertad pueden activar algunos de estos mecanismos de masculinización cerebral.

Las células cerebrales que poseen receptores para estas hormonas sexuales y también las enzimas para degradarlas son las neuronas y algunas células gliales, como los astrocitos.

Sus efectos a nivel neuronal pueden concretarse en una disminución de la muerte celular programada de estas células, por lo que los núcleos dimórficos masculinos poseerán más número de neuronas, además estas neuronas serán más grandes, con mayor árbol dendrítico y serán capaces de establecer un mayor número de contactos sinápticos. (Al unirse las hormonas al receptor se pone en marcha dentro de las células mecanismos metabólicos que son los que producen, en este caso, estos efectos; otras hormonas pondrían en marcha otros mecanismos metabólicos).

El llamado sistema límbico es un conjunto de territorios de nuestro cerebro que pueden ser considerados como un único complejo funcional involucrado en: 1) El mantenimiento de la homeostasis de nuestro organismo, regulando los mecanismos de activación de nuestros efectores viscerales, modulando la liberación de hormonas hipofisarias y controlando los comportamientos exploratorios relacionados con la búsqueda de ingesta; 2) la regulación de los comportamientos de defensa y ataque [comportamientos agresivos) y 3) la regulación de los comportamientos sexuales y reproductivos.

Morfológicamente está compuesto por territorios troncoencefálicos y diencefálicos, como el hipotálamo, el epítálamo y algunas regiones subtalámicas, todas ellas estructuras subcorticales y territorios telencefálicos o corticales como el hipocampo, el complejo amigdalino, el área preóptica y los núcleos septales.

No todas estas estructuras del sistema límbico son dimórficas hormonodependientes.

De los territorios subcorticales de este sistema presentan diferencias morfológicas entre hombres y mujeres el llamado núcleo hipotalámico anterior, responsable del patrón de secreción de gonadotropinas hipofisarias, patrón cíclico en las mujeres y tónico en los hombres. Y el núcleo supraquiasmático, auténtico reloj del cerebro, regulador de los ritmos circadianos. Una de las porciones de este núcleo es dos veces más grande en hombres que en mujeres (entre los 10 y los 30 años), pero con la edad (entre los 41 a los 65 años) esta proporción se invierte (Swaab et al 1985).

De los territorios corticales enumerados, sólo el hipocampo no presenta dimorfismo. El hipocampo está involucrado en los procesos de memoria y aprendizaje.

Son dimórficas:

El área preóptica, que es un centro termorregulador; las mujeres cambian de temperatura cíclicamente, los hombres no cambian, no soportan cambios de temperatura interior, sus gonadas son más sensibles a esos cambios. Además regula el comportamiento reproductor humano (cortejo, cuidado de la prole) y la ingesta, sobre todo los comportamientos de búsqueda, exploratorios (Swaab 1985, Allen y Gorski 1989).

Los núcleos septales, son responsables de comportamientos instintivos de supervivencia (comida, bebida, micción, defecación), comportamiento sexual y reproductor y agresividad (Gorski 1968) Las alteraciones del apetito (anorexia psíquica, bulimia) son más frecuentes en mujeres que en hombres.

El complejo amigdalino relacionado con las respuestas ante el miedo, reacciones de escape en los hombres y de paralización o estáticas en las mujeres, se le considera también involucrado en las reacciones de ansiedad y es otro de los centros controladores de la agresividad.

Este dimorfismo estructural o morfológico del sistema límbico nos lleva a diferencias conductuales: 1) en la regulación de las emociones, el hombre tiende a expresar instrumentalmente su afecto u odio, por ejemplo, mediante agresividad física (puñetazos, patadas,...) y la mujer emplea expresiones simbólicas, utilizando más el lenguaje (por ejemplo, gritando); 2) igualmente nos lleva a diferente predisposición a la depresión, ésta es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres, no habiendo sin embargo diferencias en cuanto a la frecuencia de trastornos bipolares.

Si en el llamado periodo crítico de la acción hormonal no hay testosterona, como es el caso de las mujeres, los receptores estrogénicos y el estradiol, que además circulará en mayor cantidad que en los hombres, realizarán la diferenciación hormonal del cerebro femenino.

Esto producirá zonas dimórficas de mayor tamaño en mujeres que en hombres; éste es el caso de las llamadas comisuras cerebrales, en concreto tres de ellas: la comisura talámica que une estas dos porciones diencefálicas, la comisura cerebral anterior y el cuerpo calloso (conjunto de fibras de conexión entre los dos hemisferios cerebrales) que es más voluminoso (Allen y Gorski 1991).

Aunque los dos hemisferios cerebrales morfológicamente aparecen como imágenes en espejo, muchas funciones no están representadas por igual en los niveles corticales. Un hemisferio, por lo general el izquierdo, aparece como dominante y se le relaciona con el procesamiento del lenguaje (hemisferio parlante), la aritmética y las funciones analíticas (hemisferio racional), mientras que el otro hemisferio, el derecho, se relaciona con los conceptos espaciales simples, el reconocimiento de los rostros, la música y los aspectos de la emoción (hemisferio emocional). (Nienwenhuys 1988].

Las mujeres tenemos más conectados nuestros dos hemisferios y presentamos una menor asimetría funcional (Lucghone 1980, Beaton 1985, Kimura 1987). Por otra parte, ha sido un principio básico del funcionamiento del sistema nervioso central que de una mayor asimetría funcional resulta una mayor precisión en la ejecución de una función, de ahí que durante muchos años se ha considerado al hombre como el humano racional y a la mujer como el humano no racional y emocional. Trabajos de psicólogos, psiquiatras y neuroanatómicos de los últimos diez años han demostrado simplemente que resolvemos de distinta forma los problemas y activamos zonas diferentes de nuestro cerebro para realizar la misma función; por ejemplo cuando hablamos o leemos.

Las principales diferencias marcadas por el sexo en la función intelectual parecen residir en la existencia de capacidades distintas y no en el nivel global de inteligencia (coeficiente intelectual).

En general, los hombres resuelven mejor que las mujeres determinadas tareas visoespaciales: mejor puntería, mejor visión tridimensional, mejor sentido de la orientación o mayor facilidad para descomponer figuras complejas (Kimura 1987); estos dimorfismos

conductuales han sido corroborados morfológicamente por la demostración en 1995, por Reid y colaboradores, de la existencia de un mayor número de neuronas en las capas II y III del área 18, área cortical visual situada en el polo occipital de nuestro cerebro.

Gur y colaboradores (1995) estudiaron con la técnica de tomografía de emisión de positrones (PET) el metabolismo de la glucosa en condiciones basales (estado de reposo cerebral), como marcador de la actividad funcional del cerebro, y observaron que era similar en los dos sexos en las zonas occipital, parietal y frontal no límbica del cerebro, pero observaron una mayor actividad en las regiones límbico-temporales y cerebelo en los hombres y en las regiones cinguladas en las mujeres.

Sin embargo, las mujeres son capaces de discriminar una mayor gama de colores y sufren en menor proporción de daltonismo. Esto no es debido a diferencias en la corteza visual sino a diferencias genéticas en nuestro receptor visual, la retina, ya que es el cromosoma X el que codifica la existencia de los pigmentos fotorreceptores para el rojo y el verde localizados en los conos, células fotorreceptoras de la retina responsables de la visión fotópica o visión en color.

Por otra parte, las mujeres aunque sigan peor el recorrido correcto de una ruta serán capaces de recordar después un mayor número de detalles puntuales de ese recorrido.

Las mujeres muestran una mayor habilidad para las funciones verbales, poseen un mayor procesado fonológico, una mayor articulación y fluidez de palabra, aprenden a hablar antes y padecen menos desórdenes del lenguaje.

Los trabajos morfológicos sobre dimorfismos estructurales de las áreas corticales relacionadas con el lenguaje, realizados en 1995 por tres grupos de investigadores dirigidos por Sandra Witelson, Thomas Schlaepfer y Bennett Shaywitz mostraron un mayor número de neuronas en las capas II y IV del córtex temporal posterior (área de Wernicke) y una menor asimetría en el giro frontal y planum temporal (área de Broca) en las mujeres (parte de la corteza de la cisura de Silvio). Es decir, una mayor representación bilateral de las áreas del procesamiento del lenguaje, lo que echa por tierra ese principio básico del funcionamiento del sistema nervioso central "a mayor asimetría funcional mayor precisión en la ejecución de una función".

Sin embargo, la única estructura de la región cortical con una mayor asimetría en mujeres que en hombres es la que regula el movimiento de las manos y coincide con una mayor habilidad de las mujeres para tareas manuales de precisión y coordinación fina.

Las mujeres realizan también con mayor aptitud que los hombres procesos de discriminación emocional y velocidad perceptiva. (Gur en 1995, estudio de captación de la expresión facial del estado de ánimo, en hombres y mujeres).

Respecto a las habilidades matemáticas, los hombres son mejores en razonamiento matemático, siendo las mujeres mejor en cálculo matemático (Harvis 1978, Kimura 1987).

Algunos de estos dimorfismos conductuales no han sido corroborados hasta ahora con dimorfismos estructurales.

Por último hay que señalar que los hombres pierden su tejido cerebral más deprisa que las mujeres, compensándolo con un aumento del metabolismo de sus neuronas. Las mujeres mantienen un metabolismo más lento durante toda su vida, lo que podría estar relacionado con su mayor longevidad.

Antropología y aspectos socioculturales

Para comprender las funciones intelectuales del ser humano y las diferencias entre hombres y mujeres en tales funciones, tenemos también que contar con la evolución de nuestra especie y tener en cuenta que la organización del cerebro humano se determinó a lo largo de muchas generaciones, mediante selección natural. Los estudios de cráneos fósiles revelan que nuestro cerebro es esencialmente igual al de nuestros antepasados de 50.000 años atrás.

A lo largo de millones de años que duró la evolución de las características de nuestro cerebro, el hombre vivía en grupos limitados de cazadores-recolectores y en una sociedad así, la división del trabajo entre los sexos debía de ser tajante, las especializaciones habrían impuesto diferentes improntas de selección en los cerebros de hombres y mujeres. Por ejemplo, los hombres precisarían orientarse geográficamente para encontrar caminos de largas distancias o la habilidad para acertar en un blanco y las mujeres precisarían orientación en cortos recorridos, capacidades motrices finas de manipulación y una discriminación perceptual sensible a pequeños cambios.

Sin embargo, hay que señalar que no hemos sufrido ninguna selección natural para actividades como leer o manejar ordenadores. (Kimura).

Nuestros cerebros, biológicamente distintos, están además sometidos a influencias socioculturales, y si tenemos en cuenta otro principio básico del funcionamiento de nuestro cerebro como es la "plasticidad neuronal", esto es, la capacidad que poseen nuestras neuronas de establecer contactos sinápticos con otras neuronas como resultado de estímulos externos, capacidad que permanece a lo largo de toda nuestra vida, podemos comprender que dependiendo del medio externo que nos rodee, diferenciaremos nuestro cerebro y sus capacidades intelectuales.

La traducción de estas diferencias biológicas suele conducir a sacar conclusiones tendenciosas que en nuestra sociedad patriarcal actual marcan una supremacía masculina y hace que las capacidades masculinas sean consideradas positivas y las femeninas negativas (razón contra emoción, visión, orientación en el mundo exterior contra lenguaje -charlatanería femenina-, agresividad contra pacifismo...). Hemos de tener en cuenta que todos los estudios morfológicos actuales están realizados en humanos, y dado que debido a la plasticidad neuronal, todos los influjos que se producen en la vida, se traducen en nuevas conexiones sinápticas, todos estos hallazgos hay que remitirlos a la consideración de estos influjos postnatales (a excepción de la influencia hormonal que se produce durante la vida intrauterina).

Sin embargo, el comportamiento social de nuestros parientes más cercanos, los "Bonobos", un tipo de chimpancés pequeños que tienen en común con nosotros los humanos más del 98% del código genético, puede poner en tela de juicio la actual organización social de nuestra especie. La proporción de tamaño entre machos y hembras en esta especie es similar a los humanos, pero en esa sociedad mandan las hembras, ellas son las que emigran de unas comunidades a otras 'mientras que los machos permanecen en su grupo natal y ellas son las que cuidan la prole. Son pacíficos y todos sus conflictos se resuelven con distintos tipos de contactos sexuales, hembra-hembra, macho-macho, hembra-macho, siendo los únicos antropomorfos que copulan cara a cara como los humanos (práctica que se ha considerado siempre exclusivamente humana y constituía una innovación cultural que había que enseñar a los pueblos ignorantes, de ahí el término "posición del misionero"). Comparten también con los humanos una mayor receptividad sexual de la hembra, a diferencia del resto de antropomorfos en los que la hembra se muestra receptiva y activa sexualmente sólo durante unos días de su ciclo.

Bibliografía

- ALLEN, L. et al.: "Sex differences in the corpus callosum of the Living human being". *J. Neurosci.* 11 (4): 933-942, 1991.
- ALLEN, L. and GORSKI, R.: "Sexual dimorphism of the anterior commissure and massa intermedia of the human brain". *J. Comp Neurol.* 312: 97-104, 1991.
- BALLABIO, A. et al.: "Two families of low-copy-number repeats are interspersed on Xp 22.3: implications for high frequency of deletions in this regions" *Genomics* 8 (2): 263-270, 1990.
- BROCKDORFF, N.: "La inactivación del cromosoma X". *Mundo científico* nº 145, 308-313, 1994.
- DAVIS, M.: "The role of the amigdala in fear and anxiety". *Ann. Rev. Neurosci.* 15: 353-375, Ed. SINAUER, 1992.
- FERVEUR, J.F. et al.: "Genetic feminization of brain structures and changed sexual orientation in male drosophila". *Science* 267: 902-905. 1995.
- GILBERT, S.F.: *Developmental biology*, 3ª ed, 1991.
- GUR et al.: "Sex differences in regional cerebral glucose metabolism during a resting state", *Science* 267: 528-531, 1995.
- JACOBSON, M.: Sex hormones in brain development, cap. 7 en: *Development neurobiology*, 3ª ed. Plenum Press, 1991.
- KELLEY, D.B.: "Sexually dimorphic behaviors", *Ann Rev Neurosci.* 11: 225-251. 1988.
- KELLEY, D.D.: Sexual differentiation of the nervous system, de KANDEL E.R. 3ª ed. 1991, cap. 61. Ed. Elsevier.

- KIMURA: "Are men's and women's brains really different". *Can Psychology* 28(2): 133-147, 1987.
- KIMURA: "Cerebro de varón y cerebro de mujer". *I C* 194: 77-84, 1992.
- KUPFERMANN, I.: *Genetic determinants of behavior*. Cap. 63 de Kandel E.R. 3ª ed. Elsevier, 1991.
- MC GEER-ECCLES- Mc GEER: Basic behavioral patherns, cap. 15 en: *Molecular Neurobiology of the mammalian brain* Plenum press, 2ª ed. 1987.
- Mc EWEN: Endocrine effects on the brain and their relationship to behavior, en: *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*, 5ª ed., edited by Siegel G.J. Ed Raven Press, 1994.
- MUÑOZ CUETO, J.A. et al.: "Regional sex differences in spine density along the apical shaft of visual cortex pyramids during postnatal development". *Brain Res.* 540: 41-47. 1991.
- NIENWENHUYS, R. et al: *The human central nervous system*, 3ª ed. Springer Verlag, 1988.
- NIETO SAMPEDRO, M.: "Plasticidad sináptica". *Investigación y ciencia*, 138: 40-49, 1988.
- RED, S. et al.: "Sex differences in the number of synaptic junctions in the binocular area of the rat visual cortex". *J. Comp. Neurol.* 352: 560-566. 1995.
- ROPER, H.H.: Human sex chromosomes: molecular analyses have hot yet provided all the answers, en. *Human Genetics F. Vogel, Springer Verlag, 1987.*
- SCHLAEPFER et al.: "Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study". *Psych. Res. Neuroimaging.* 61: 129-135, 1995.
- SEGOVIA, S. y GUILLAMON, A.: *Psicología del desarrollo*. U.N.E.D., cap.4-6., 1988.
- SHAYWITZ, B.A. et al.: "Sex differences in the functional organization of the brain for language". *Nature* 373: 607- 609, 1995.
- SWAAB, D.F. et al.: "The suprachiasmatic nucleus in the human brain in relation to sex, age and senile dementia". *Brain Res.* 342: 37-44, 1985.
- WAAL FRANS, B.M. DE.: "Vida social de los bonobos". *Investigación y Ciencia* 224: 52-59, 1995.
- WEISSENBACH, J. and GOODFELLOW, P.: "Report of the committe on the genetic constitution of the Y chromosome". *Cytogenet Cell'Gene.t* 55 (1-4): 314-320, 1990.
- WITELSON, S.F.: "Women have greater density of neurons in posterior temporal cortex". *J. Neurosci.* 15 (5): 3418-3428, 1995.
- WITELSON, S.F.: "Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum" A postmortem morphological study. *Brain* 112: 799-835, 1989.
- WITELSON, S.F. et al.: "Sylvian Fissure morphology and asymmetry in men and Women: bilateral differences in relation to handedness in men" *J. Comp Neurol* 323: 326-340, 1992.

YOKOSUKA, M. et al.: "Transient expression of estrogen receptor- immunoreactivity (ER-TR) in the layer V of the developing rat Cerebral cortex". *Dev. Brain Res* 84: 99-108, 1995.

