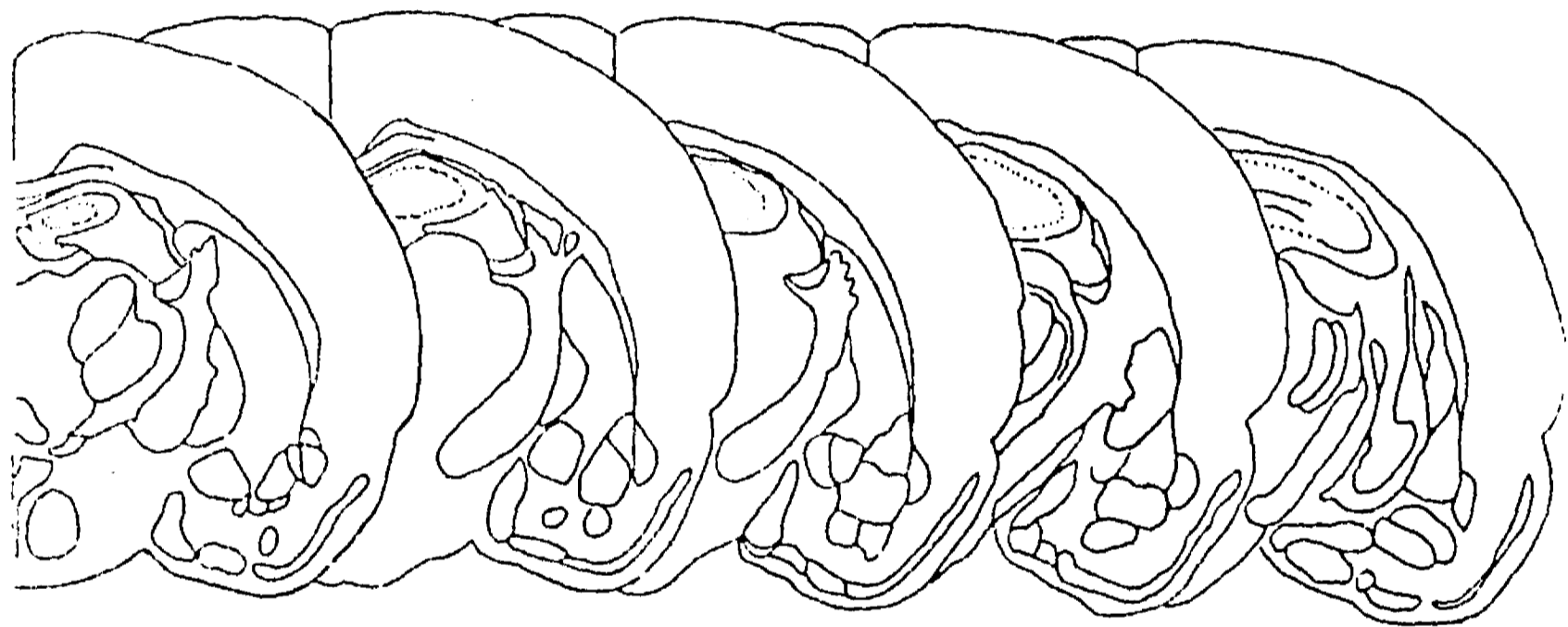


03081

20

2ej

**ASIMETRIA FUNCIONAL DE LAS AREAS PREOPTICA
MEDIAL E HIPOTALAMICA ANTERIOR Y SU REGULACION
POR LA AMIGDALA MEDIAL**



Tesis que para obtener el grado de Doctor en Investigación Biomédica Básica
presenta:

M en IBB Marco Antonio Sánchez Ramos

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Durante el desarrollo de esta tesis se contó con el apoyo de:

- Dirección General de Asuntos del Personal Académico IN 210893 y Beca de Doctorado**
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología IN 1719**
- Programa Universitario de Investigación en Salud**
- Programa de Apoyo a las Divisiones de Estudios de Posgrado**
- Sistema Nacional de Investigadores**

Agradezco el apoyo académico y la amistad que me brindaron durante mi estancia en la Unidad de Investigaciones en Biología de la Reproducción al Dr. Roberto Domínguez Casalá y a su grupo de colaboradores.

Agradezco también a:

- Dr. Ricardo Tapia Ibarquingoitia y M en IBB. Juan Carlos López García del Departamento de Neurociencias del Instituto de Fisiología Celular, por su apoyo en los experimentos de la actividad de la CAT**
- Dr. Federico Bermúdez Rattoni y QFB. Maribel Miranda Saucedo del Departamento de Neurociencias del Instituto de Fisiología Celular, por su apoyo en los experimentos del contenido de catecolaminas.**
- Dr. Raúl Alvarado Calvillo y Biol. Joaquín Manjarrez del laboratorio de Fisiología de la Formación Reticular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, por su apoyo en los experimentos de la actividad electroencefalográfica.**
- Biol. María de Lourdes Huerto Delgadillo del Instituto Mexicano de Psiquiatría, por su apoyo en los experimentos de receptores colinérgicos.**
- Dra. María Esther Cruz Beltran de la Unidad de Investigaciones en Biología de la Reproducción de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por su apoyo durante el desarrollo de esta tesis.**
- Dr. Raúl Aguilar Roblero, Dr. Federico Bermúdez Rattoni, Dr. Marco Antonio Cerbón, Dr. Roberto Domínguez Casalá, Dr. Gonzalo Martínez de la Escalera, Dra. Martha Romano y Dr. Ricardo Tapia por las valiosas aportaciones que le hicieron al escrito.**

*A Lourdes y Ricardo.
Los dos proyectos más importantes de mi vida*

INDICE

Agradecimientos	
Resumen	
Organización general del trabajo	
Introducción	1
Objetivos	2
Antecedentes	
-Hipotálamo.....	5
-Asimetría.....	15
Artículo de revisión: Asimetrías funcionales de los sistemas nervioso, endócrino e inmune Arch Inst Nac Neurol Neurocir 9: 66-72, 1994	
-Amígdala.....	16
Método General	21
Resultados	
-Actividad Electroencefalográfica en POA-AHA	25
Artículo en preparación	
-Contenido de catecolaminas en POA-AHA.....	26
-Actividad de la CAT en POA-AHA.....	33
Asymmetrical changes in the choline acetyltransferase activity in the preoptic-anterior hypothalamic area during the oestrus cycle of the rat. Neuro Report 5: 433-434, 1994	
-Receptores colinérgicos en POA-AHA.....	34
-Amígdala y ovulación.....	37
Differential effects of unilateral lesions in the medial amygdala on spontaneous and induced ovulation. Brain Res Bull 38 (4): 313-317, 1995	
-Amígdala y actividad de la CAT.....	38
Discusión General	41
I Asimetría en POA-AHA y conducta lateralizada.....	41
II Asimetría en la actividad del sistema colinérgico y la modulación ejercida por la amígdala medial.....	47
III Dominancia de la amígdala derecha y su relación con el proceso de la ovulación.....	53
IV Modelo de comunicación nerviosa entre el cerebro y las gónadas.....	56
Referencias	58

RESUMEN

Se estudió la asimetría funcional presente en el área preóptica-área hipotalámica anterior durante el ciclo estral de la rata, así como la posible modulación que ejerce la amígdala medial sobre esta asimetría.

Se realizaron los siguientes experimentos:

- a) Actividad electroencefalográfica en POA-AHA durante el ciclo estral
- b) Contenido de Catecolaminas en POA-AHA durante el ciclo estral
- c) Actividad de la enzima acetilcolintransferasa en POA-AHA durante el ciclo estral
- ch) Sitios de unión para la [3H] n-metilescopolamina en POA-AHA durante el ciclo estral
- d) Efecto de la lesión unilateral de la amígdala medial en diferentes días del ciclo estral sobre la ovulación
- e) Efecto de la lesión unilateral de la amígdala medial durante el diestro 1 sobre la actividad de la enzima acetilcolintransferasa en POA-AHA

Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

- 1) POA-AHA presenta diferentes tipos de asimetría funcional
 - a) electronecefalográfica
 - b) en el contenido de catecolaminas
 - c) en la actividad de la enzima de síntesis de la acetilcolina
 - ch) en la cantidad de sitios de unión para la n-metilescopolamina
 - d) en la respuesta a la modulación de la amígdala medial
- 2) El patrón asimétrico electroencefalográfico no cambia durante el ciclo estral
- 3) El contenido de catecolaminas cambia durante el ciclo estral y la asimetría encontrada está relacionada con una conducta lateralizada
- 4) La asimetría del sistema colinérgico depende principalmente de los cambios que suceden en el lado derecho de POA-AHA durante el ciclo estral
- 5) La variación que tiene la actividad de la CAT en el lado derecho puede ser parte de los mecanismos relacionados con los diferentes grados de participación que tienen los lados izquierdo y derecho de POA-AHA en la regulación de la ovulación.
- 6) La amígdala medial derecha participa en forma preferencial en la modulación de la actividad de POA-AHA y de los ovarios
- 7) Se propone que la vía neuroendócrina que comunica a la amígdala con POA-AHA y la vía nerviosa que conduce información entre la amígdala al ovario son asimétricas y favorecen la modulación del lado derecho de esta estructura límbica.

ORGANIZACIÓN GENERAL DEL TRABAJO:

Objetivos:

- 1) Estudiar la asimetría funcional presente en el área preóptica-área hipotalámica anterior (POA-AHA) durante el ciclo estral de la rata.**
- 2) Estudiar la modulación que ejerce la amígdala medial sobre la asimetría funcional de POA-AHA.**

En la introducción (pag 1) se da un panorama general sobre los antecedentes relacionados con la asimetría cerebral y, en particular, con los datos obtenidos en nuestro laboratorio sobre la asimetría encontrada en POA-AHA y su relación con el proceso de la ovulación. En esta misma sección se exponen las dos preguntas básicas en las que se basa el desarrollo del trabajo (pag 3) y la forma de aproximarnos a la respuesta mediante el planteamiento de los 6 experimentos descritos en la tesis (pag 4):

- a) Actividad electroencefalográfica en POA-AHA durante el ciclo estral**
- b) Contenido de Catecolaminas en POA-AHA durante el ciclo estral**
- c) Actividad de la enzima acetilcolintransferasa en POA-AHA durante el ciclo estral**
- ch) Sitios de unión para la [3H] n-metilescopolamina en POA-AHA durante el ciclo estral**
- d) Efecto de la lesión unilateral de la amígdala medial en diferentes días del ciclo estral sobre la ovulación**
- e) Efecto de la lesión unilateral de la amígdala medial durante el diestro 1 sobre la actividad de la enzima acetilcolintransferasa en POA-AHA**

En la sección de antecedentes se hace una revisión general de los tres elementos que se manejan en esta tesis: el hipotálamo, la asimetría, mediante el artículo de revisión publicado en Arch Nac Neurol Neurocir 9: 66-72, 1994 y la amígdala.

La discusión se dividió en dos partes:

1) Los experimentos sobre la actividad electroencefalográfica y del contenido de catecolaminas en POA-AHA dependen de la dirección en la torsión del cuerpo que presentan normalmente cada animal. La discusión general de estos experimentos se encuentra en las paginas 41-46.

2) Los demás experimentos se agruparon para hacer una discusión encaminada a postular una dominancia funcional en la modulación que ejerce la amígdala medial sobre el funcionamiento de POA-AHA y de los ovarios (pag 47-57).

Por último, se describe un modelo hipotético de la modulación que ejerce la amígdala sobre algunos aspectos de la biología de la reproducción de la rata, en el que se postulan dos vías asimétricas de regulación: una neuroendócrina desde la amígdala hacia POA-AHA y otra nerviosa desde la amígdala hacia los ovarios (pag 58).

INTRODUCCIÓN

En el siglo pasado, con los estudios ya clásicos de Dax y Broca sobre la asimetría funcional de los hemisferios cerebrales humanos (Dax, 1836; Broca, 1861, citados por Springer y Deutch, 1986) se abrió una nueva área de investigación en las neurociencias que no ha dejado de estar activa, sobre todo a partir de la segunda mitad de este siglo.

Gran parte de la atención se ha dirigido al estudio de las diferencias entre el lado izquierdo y derecho del cerebro humano y se sabe ahora, por ejemplo, que el hemisferio izquierdo está relacionado preferentemente con el procesamiento de la información en forma sintética, como son el lenguaje y las habilidades matemáticas, mientras que el hemisferio derecho está más especializado en el procesamiento holístico como son la adquisición de la información espacial, o las emociones (Springer y Deutch, 1986)

A pesar de la gran cantidad de estudios en el campo de la asimetría cerebral en humanos, sobre todo en el aspecto morfológico (Rosen y col, 1992) y electrofisiológico (Galín y Ornstein, 1972, Boldyreva y Zhavoronkova, 1991), no se han podido esclarecer ampliamente los mecanismos biológicos que subyacen a estas diferencias funcionales.

Afortunadamente, en la actualidad se trabaja con otros modelos animales con los cuales no sólo se ha podido entender un poco más algunos mecanismos que pudieran explicar diversas observaciones que se han hecho en los humanos (Heffner y Heffner, 1984; Hamilton y Vermeire, 1988), sino que el estudio de la asimetría funcional se ha ampliado a campos como la endocrinología (Gerendai, 1986), la inmunología (Neveu y col, 1988) y la neuroquímica (Jerussi y Glick, 1976).

Estos nuevos enfoques que se tienen para el estudio de los sistemas de comunicación de los vertebrados nos da la oportunidad de conocer mejor las interacciones que hacen posible que la comunicación neuroinmunoendócrina funcione en concierto. Además, nos ha abierto una puerta que nos apoyará en el entendimiento de las bases biológicas de las asimetrías funcionales incluyendo las encontradas en el cerebro humano.

Algunas de las investigaciones relacionadas con estas áreas han empezado a dar sus frutos en el campo de la investigación clínica. Parte de los estudios básicos que se hacen sobre el tema de la asimetría se han podido asociar de tal forma que se pueden describir correlaciones entre la conducta, el sexo, la edad, los desbalances neuroquímicos en el cerebro o las glándulas endócrinas, con algunos desordenes inmunes (McKeever y Rich, 1990), padecimientos neurológicos como la epilepsia (Drislane y col, 1994) y problemas psiquiátricos como la depresión (Galín, 1974, Cazard y col, 1992) y la esquizofrenia (Buckley y O`Donovan, 1994).

En estos padecimientos se presentan cambios morfofuncionales en los patrones de asimetría respecto a los individuos sanos, aunque no se sabe si estos cambios son causa o efecto de los desórdenes del funcionamiento de los organismos.

Se describen cambios en los patrones de asimetrías funcionales anuales, mensuales, diarios y horarios que no están asociados necesariamente con alguna patología. Al parecer, el estado hormonal de los individuos puede influir en forma normal en la aparición, en el cambio de magnitud o dirección de algunas asimetrías. En las hembras de roedores como la rata, los cambios en el patrón de asimetría pueden variar de un día a otro durante el ciclo estral e incluso dentro del mismo día (Bakalkin y col, 1984). Estos cambios parecen ser necesarios para el desarrollo normal de su ciclo ovárico.

En nuestro laboratorio nos hemos enfocado al estudio de los mecanismos neuroendócrinos que regulan la ovulación de la rata. Algunos resultados de trabajos basados en este modelo nos han permitido proponer que la ovulación en la rata es un proceso que involucra un componente nervioso que participa en la recepción y emisión de información del y hacia el ovario. Además hemos propuesto que este mecanismo de regulación presenta asimetría en su funcionamiento. Esta diferencia entre el lado izquierdo y derecho se presenta en estructuras del sistema nervioso central, en el sistema nervioso periférico y en los propios ovarios (Chavez y col, 1987, Domínguez y col, 1988, Cruz y col, 1989).

La idea de los estudios en los que se basa esta tesis surgió de trabajos previos en nuestro laboratorio (Cruz y col, 1989, 1990). En el primer estudio se mostró que la lesión de una zona que comprende el área preóptica y el área hipotalámica anterior (POA-AHA) afecta la ovulación y sus resultados dependen del lado del hipotálamo y del día del ciclo estral en que se realiza la lesión. En el segundo estudio se relacionó al sistema colinérgico, que se localiza en POA-AHA y participa en la regulación de la ovulación de la rata, con los cambios en la regulación de la ovulación. En este segundo estudio se mostró que el boqueo de los receptores muscarínicos de uno de los lados de POA-AHA en los diferentes días del ciclo estral afecta la ovulación espontánea de manera diferente. En breve, se encontró que el bloqueo de los receptores en el lado derecho de POA-AHA durante el día del estro interrumpe la ovulación, mientras que en el lado izquierdo no la afecta. Lo contrario ocurrió cuando el bloqueo fue hecho en el día del diestro 2. En el día del diestro 1 se presentó la interrupción de la ovulación con el bloqueo de los receptores en cualquiera de los lados, mientras que en el proestro no hubo efecto sobre la ovulación en ningún caso.

Con estos resultados se propuso que: 1) existe asimetría en los mecanismos hipotalámicos que regulan la ovulación, 2) que en esta asimetría está involucrada la acción del sistema colinérgico y 3) que la asimetría cambia durante el ciclo estral de la rata.

A partir de las propuestas anteriores surgieron varios cuestionamientos, para algunos de las cuales ya se ha empezado a buscar su posible respuesta. En particular para esta tesis se plantearon dos preguntas: 1) ¿qué otras características funcionales de POA-AHA presentan asimetría y son modificadas durante el ciclo estral? y 2) ¿cómo pueden ser modificadas algunas de estas funciones asimétricas de POA-AHA por la modulación de estructuras nerviosas extrahipotalámicas?

El primer cuestionamiento tuvo el propósito de introducirnos al estudio de los posibles mecanismos que explican la asimetría funcional de POA-AHA y conocer si estos son un fenómeno general que puede expresarse en diferentes funciones. Para tal propósito se planearon 4 experimentos que nos permitieron analizar la actividad general de POA-AHA y

poder compararla entre los lados izquierdo y derecho en el mismo animal y en diferentes días del ciclo estral (experimento 1: actividad electroencefalográfica; experimento 2: contenido de catecolaminas) y entender un poco más los mecanismos relacionados con la actividad colinérgica de POA-AHA que son responsables de la asimetría funcional ya descrita en nuestro laboratorio (experimento 4: actividad de la acetilcolintransferasa y experimento 4: receptores colinérgicos).

Para el segundo cuestionamiento escogimos a la amígdala medial como zona extrahipotalámica que modula la actividad del hipotálamo por las siguientes razones: 1) existen evidencias experimentales de que la amígdala modula la actividad de POA-AHA (Perkin y col, 1977; Velasco y Taleisnik, 1969, Bagga y col, 1984); 2) los umbrales de excitación de la amígdala cambian durante el ciclo estral (Teresawa y Timiras, 1968) y 3) la estimulación provoca liberación de LH, mientras que la lesión bilateral provoca un bloqueo de la ovulación (Bagga y col, 1984).

Con estas evidencias como base planeamos el experimento 5 que tuvo como propósito analizar: 1) si la amígdala medial presenta asimetría funcional relacionada con la ovulación; 2) si esta asimetría tiene variación durante el ciclo estral y 3) si la asimetría encontrada en POA-AHA puede ser modulada por la manipulación de la amígdala (experimento 6: actividad de la CAT en POA-AHA en ratas con lesión en la amígdala).

ANTECEDENTES

EL HIPOTÁLAMO

1 Anatomía del hipotálamo

El hipotálamo es una estructura diencefálica que se encuentra en la base del cerebro. Su límite anterior es el quiasma óptico y la lamina terminalis; en su parte posterior se encuentra delimitado por los cuerpos mamilares y la comisura posterior; dorsalmente por el plano horizontal al nivel del sulcus hipotalámico sobre la pared medial del tercer ventrículo y lateralmente por la cápsula interna y el pedúnculo basal. Las estructuras que rodean al hipotálamo son: rostralmente, la sustancia innominata y el área septal; caudalmente, el cerebro medio, la sustancia gris periacueductal y la formación reticular mesencefálica; dorsalmente el subtálamo y la zona incerta (Riskind y Martin, 1984).

Con base en los estudios histológicos, Nauta y Haymaker (1969) dividieron al hipotálamo en tres zonas: 1) zona lateral, 2) zona medial y 3) zona periventricular. Las zonas lateral y medial se clasificaron de esta forma tomando en cuenta la densidad celular, de tal manera que se encuentra una zona medial con gran cantidad de células, flanqueada por una zona lateral con relativamente menos células. La separación entre estas dos zonas se da por el plano del fornix. La zona lateral incluye el área preóptica lateral y a las áreas hipotalámicas que son atravesadas por el haz medial del cerebro anterior, un haz de fibras que conecta al sistema límbico con regiones del tallo cerebral. La zona medial incluye al área preóptica medial, área hipotalámica anterior y los núcleos dorsomedial, ventromedial y premamilar. La zona periventricular incluye algunos núcleos que se encuentran bordeando las paredes del tercer ventrículo y que se localizan desde el área preóptica periventricular en la parte anterior, hasta el núcleo arcuato en la parte posterior.

Las neuronas de la zona lateral presentan un gran árbol dendrítico que se dispone perpendicularmente al haz medial del cerebro anterior. En contraste, las neuronas del hipotálamo medial y periventricular se encuentran más especializadas en funciones de regulación neuroendócrinas y viscerales.

2 Embriología del hipotálamo

El hipotálamo se origina de la placa basal del tubo neural, mientras que las demás estructuras diencefálicas provienen de la placa alar. En la rata, su desarrollo embriológico se lleva a cabo entre los días 13 y 18, en los cuales el neuroepitelio crece, se diferencia migra y da origen a los diversos núcleos que componen a esta compleja estructura (Altman y Bayer, 1978).

En la siguiente tabla se resumen los datos obtenidos por Altman y Bayer (1978) en su estudio sobre el desarrollo del diencefalo de la rata mediante técnicas autorradiográficas.

ESTRUCTURA	TIEMPO DE DESARROLLO
Núcleos mamilares	E12-E15
Núcleo paraventricular	E13-E15
Núcleo supraóptico	E13-E15
Núcleo premamilar	E13-E15
Núcleo preóptico medial	E13-E16
Núcleos tuberomamilares	E15-E18
Núcleo arcuato	E16-E19
Núcleos anteriores	E16
Núcleos anterobasales	E17
Núcleo dorsomedial	E17
Núcleo ventromedial	E17

Tabla 1.- Etapa de desarrollo embrionario de diversos núcleos hipotalámicos de la rata (E= días después de la cópula)

Durante el desarrollo embrionario de la rata, existen cuatro migraciones celulares que dan lugar a los diferentes núcleos y áreas del hipotálamo: de la primera migración se forman los núcleos preóptico lateral, mamilares y el área hipotalámica lateral; de la

segunda migración se forman los núcleos supraóptico, paraventricular, premamilar, hipotalámico posterior, la parte ventral del núcleo ventromedial y el área hipotalámica medial; con la tercera migración aparecen los núcleos arcuato, supraquiasmático, dorsomedial, la parte dorsal del núcleo ventromedial y el área preóptica periventricular; la última migración forma los núcleos tuberoinfundibulares y la zona infundibular del núcleo arcuato.

Existen evidencias que indican que el desarrollo de las zonas laterales, como el área preóptica lateral y los núcleos mamilares laterales, es influenciado por el haz medial del cerebro anterior, el fornix y el tracto mamilar principal (Altman, Shirley y Bayer, 1978), mientras que el desarrollo de las zonas mediales y periventriculares está asociado con la aparición de células especializadas que se encuentran en la pared del tercer ventrículo (Altman y Bayer, 1978).

Los núcleos supraóptico y paraventricular, que constituyen al sistema neurosecretor magnocelular, se originan de la misma zona neuroepitelial localizada en la pared del ventrículo. Ambos grupos celulares se forman en estadios tempranos del desarrollo y, posteriormente las células que dan origen al núcleo supraóptico migran hacia zonas laterales alrededor del día 16. Justo en este tiempo se empiezan a apreciar procesos neurales en la eminencia media que presumiblemente son enviados desde las neuronas magnocelulares hacia la neurohipófisis (Fink y Smith, 1971).

3 Eje hipotálamo hipófisis

En los vertebrados, el control que ejerce el hipotálamo sobre la hipófisis se realiza por dos diferentes vías: 1) Las hormonas de la hipófisis posterior son liberadas a la circulación por los axones de las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular y 2) las hormonas de la hipófisis anterior son liberadas gracias a la acción de las hormonas liberadoras vertidas por los axones de las neuronas parvocelulares y que son conducidas por el sistema portal hacia la hipófisis.

La porción ventral del hipotálamo comprende una parte convexa llamada tuber cinereum o eminencia gris. Este color se lo da la gran acumulación de cuerpos celulares mezclados con fibras no mielinizadas. La eminencia media o infundibulum, es una rica banda vascular que recorre longitudinalmente a lo largo de la línea media del tuber cinereum.

La eminencia media forma el piso del tercer ventrículo, se extiende ventralmente y se continúa con el pedúnculo hipofisiario. Juntos forman la zona de contacto entre las terminales de las neuronas tuberoinfundibulares y el sistema porta hipofisiario. Entre las características más sobresalientes de estas estructuras están la gran vascularización, el epitelio fenestrado y las células endodimales especializadas conocidas como tanacitos. La función de estas células es aun incierta, sin embargo se ha propuesto que sirvan como conductores funcionales para transferir hormonas del líquido cefalorraquídeo a la eminencia media y viceversa (Ben-Jonathan y col, 1974).

En la eminencia media existen tres zonas: 1) zona endodimal interna; 2) zona empalizada interna y 3) zona empalizada externa.

La zona empalizada interna contiene los axones no mielinizados que vienen desde las neuronas magnocelulares hacia la neurohipófisis. Por los resultados obtenidos mediante técnicas de lesión e inmunocitoquímica, se sugiere que por la zona interna pasen fibras peptidérgicas y catecolaminérgicas (Kizer y col, 1976).

La zona empalizada externa contiene las terminales de las neuronas tuberoinfundibulares que secretan sus productos al sistema porta. Esta zona esta compuesta por axones no mielinizados, terminales axónicas, células gliales y procesos basales de tanacitos (Knigge y Scott 1970).

Los resultados de la activación antidrómica con un estímulo aplicado desde la eminencia media, muestran que menos del 10% de las neuronas hipotalámicas pueden clasificarse como tuberoinfundibulares. Se sugiere que esta zona hipotalámica emite colaterales a otras áreas hipotalámicas y a otros sitios extrahipotalámicos (Renoud, 1989).

La estimulación de la eminencia media produce efectos sinápticos sobre estructuras extratuberoinfundibulares como el hipotálamo mediobasal, el área preóptica medial y la amígdala (Hamamura y Yagi, 1980).

5 Localización de los factores hipofisiotróficos

ESTRUCTURA	TRH	GnRH	GRH	CRF	SOM
Eminencia media	Ω	Ω	Ω	Ω	Ω
N dorsomedial hipotalámico	Ω				
N. ventromedial hipotalámico			Ω		
N paraventricular hipotalámico	Ω			Ω	Ω
Región periventricular	Ω				Ω
Hipotálamo lateral	Ω	Ω	Ω		Ω
Hipotálamo anterior					Ω
Área preóptica	Ω	Ω		Ω	Ω
Núcleo supraquiasmático	Ω				
Cuerpos mamilares		Ω			
Núcleo arcuato		Ω	Ω		Ω
N base de la stria terminalis	Ω		Ω	Ω	
Área septal	Ω	Ω			
Núcleo acumbens	Ω				
Amígdala medial		Ω	Ω		
Amígdala central				Ω	
Org vasculoso de la lamina ter	Ω	Ω			Ω
Órgano subfornical		Ω			
Órgano subcomisural		Ω			
Área postrema		Ω			
Corteza olfatoria		Ω			
Sustancia innominata			Ω		
Hipocampo				Ω	
Núcleo del tracto solitario				Ω	
Núcleo parabraquial				Ω	
Locus coeruleus				Ω	
Formación reticular	Ω				
Sustancia gris mesencefálica		Ω		Ω	
Neurohipófisis	Ω				Ω

Tabla 2.- Localización de los somas _ y de las fibras bque contienen los factores hipofisiotróficos. TRH, hormona liberadora de la tirotrpina; GnRH, hormona liberadora de las gonadotropinas; GRH, hormona liberadora de la hormona de crecimiento; CRF, factor liberador de la crticotropina; SOM, somatostatina.

Los factores químicos que inducen cambios en la síntesis y liberación de hormonas de la hipófisis se encuentran distribuidos en diversas estructuras cerebrales. En muchos de los

casos su función no está asociada a la estimulación hipofisiaria, sino que pueden estar actuando como neurotransmisores o neuromoduladores en otros circuitos neuronales. A continuación se resumen los datos que se tienen sobre su distribución en el cerebro y su localización en los somas o en las terminales de las neuronas.

6 Hormona liberadora de las gonadotropinas

La GnRH (del inglés: gonadotropine release hormone), es un decapeptido compuesto por Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly (Matsuo y col, 1971, Burgos y col 1972). Esta hormona es sintetizada a partir de un precursor más grande de 92 aminoácidos, en cuya región 24-34 se localiza la GnRH y entre la 38-92 se encuentra una proteína asociada a la liberación de gonadotropinas (GAP, del inglés: gonadotropine associated peptide). Ambas moléculas se separan por una acción enzimática posterior a la traducción (Harsthemke y col, 1981).

La GnRH es liberada a la circulación portal en forma de pulsos con amplitud y frecuencia determinadas (Knobil, 1990). Dierschke y col, (1970), fueron los primeros en sugerir la existencia de un generador de pulsos de GnRH en los monos rhesus hembra ovariectomizadas. Ellos describieron que las descargas rítmicas de GnRH se deben a las señales intrínsecas de estructuras del sistema nervioso central que no están influidas por la concentración en el plasma de LH. Con estudios hechos en monos y en ratas se sabe que la deafferentación del hipotálamo mediobasal no bloquea la secreción pulsátil de GnRH, lo cual permite sugerir que el generador de pulsos es una propiedad intrínseca de esta región hipotalámica (Krey y col, 1974; Jarry y col, 1993).

En la rata, la frecuencia normal de secreción de GnRH es de 1 pulso cada hora y se sabe que una disminución (2-3/h) o un aumento (1/30 min) abate la liberación de la hormona luteinizante (LH, del inglés: luteinizing hormone) pero produce un incremento de la hormona foliculo estimulante (Marshall y Griffii, 1993). Por otra parte, se ha demostrado que cuando aumenta la amplitud del pulso de GnRH disminuye la de la LH y viceversa (Reance, 1984).

La estimulación eléctrica y electroquímica del área preóptica y del hipotálamo mediobasal pueden alterar el patrón de secreción de LH y la ovulación, resultando en un incremento de ambos procesos (Teresawa y Sawyer, 1969; Cramer y Barraclough, 1971; Gore y Teresawa, 1991). A su vez, la GnRH puede actuar como neuromodulador en el área preóptica (Moss y Dudley, 1978). Se sabe que la GnRH no puede alterar la actividad espontánea in vitro de las neuronas del área preóptica, pero sí puede funcionar como modulador para la respuesta a norepinefrina y serotonina de las neuronas GnRHérgicas preópticas.

Una vez liberada al sistema porta, la hormona interacciona con el receptor localizado en la membrana de los gonadotropos de la hipófisis anterior (Heritier y Dubois, 1994). Diversos estudios han mostrado que el número de receptores varía a lo largo del ciclo estral de la rata, encontrándose una mayor cantidad en la mañana del proestro, precediendo al pico de liberación de LH que se da en la tarde del mismo día (Savoy-Moore y col, 1980). Este aumento está determinado, en parte, por la misma GnRH, ya que se ha visto que su administración o su incremento en los animales castrados provoca un aumento en el número de receptores (Frager y col, 1981). También, el patrón de liberación es un factor importante, ya que el número de receptores disminuye al aumentar o disminuir la frecuencia de los pulsos normales de GnRH (Katt y col, 1985).

7 Acción de los esteroides gonadales en el hipotálamo

Las señales hipofisarias, la hormona foliculo estimulante y la hormona luteinizante (FSH y LH, por sus siglas en inglés), liberadas como consecuencia de la estimulación de la GnRH hipotalámica sobre los gonadotropos hipofisarios, modulan la síntesis y liberación del estradiol y la progesterona por los ovarios, que influyen directamente en estructuras cerebrales donde modulan la conducta y la fisiología reproductiva (Kalra y Kalra, 1983; Blaustein y Olster, 1989).

Tradicionalmente, los efectos de las hormonas esteroides se han dividido en 2 categorías: activacional y organizativa (Young y col, 1964; Arnold y Gorsky, 1984). Los efectos

activacionales se definen como el encendido y apagado de circuitos neuronales previamente establecidos en el adulto, mientras que los efectos organizativos se definen como cambios estructurales permanentes inducidos por hormonas durante el desarrollo. La activación no involucra alteraciones morfológicas permanentes, sino modificaciones cíclicas que generalmente siguen a los cambios en las concentraciones hormonales durante los ciclos biológicos (DeVoogd y Nottebohm, 1981; Gould y col, 1990; Frankfurt y col, 1990).

Como ejemplo de efectos activacionales es la acción del estradiol y la progesterona sobre el núcleo ventromedial del hipotálamo donde activan la respuesta de lordosis en la rata (Takahashi y col, 1985). La modulación conductual ejercida por estas hormonas se debe a la activación genómica y al incremento en la capacidad de síntesis de proteínas. La activación celular promovida por la acción de los esteroides ováricos se traduce en una modulación del circuito neuronal responsable de la conducta de lordosis. En el núcleo ventromedial la incrementa la densidad dendrítica en las neuronas sensibles a las hormonas sexuales como consecuencia de la acción hormonal, aumentando por consiguiente la comunicación y la modulación neuronal. Los mismos cambios pueden apreciarse durante el ciclo estral de la rata, en donde se ha mostrado un incremento de la densidad dendrítica en el día del proestro y un descenso brusco 24 horas después (Frankfurt y col, 1990).

Efectos organizativos. La acción organizativa de las hormonas sexuales se evidencia en las diferencias morfológicas y fisiológicas entre los cerebros masculino y femenino que se establecen en una etapa precisa al inicio del desarrollo postnatal (Gorsky, 1983; Rhee y col, 1990). En los roedores se estima que este periodo crítico se encuentra entre los días 7 y 10 de vida postnatal (Vom Saal y Bronson, 1980).

En la rata hembra, la acción de las hormonas sexuales durante los primeros días después del nacimiento, provoca desfeminización, la cual se expresa conductualmente por la desaparición de la respuesta de lordosis y fisiológicamente por la interrupción de los ciclos de las hormonas relacionadas con la reproducción en la etapa adulta (McEwen, 1983). El sitio primario de desfeminización se encuentra en el núcleo ventromedial del hipotálamo, en el

cual se ha observado que el tratamiento con testosterona en las primeras etapas de desarrollo postnatal de la rata provoca la disminución de la cantidad de receptores a progesterona en la etapa adulta, a concentraciones similares a los que se encuentran en el macho. Esto podría explicar la falta de respuesta de lordosis y la inhibición del incremento de la densidad dendrítica en las neuronas hipotalámicas estimuladas con estradiol. (McEwen, 1983)

En la rata macho existe un núcleo dentro del área preóptica medial significativamente más grande que en la hembra, denominado núcleo dimórfico sexual (Gorski y col, 1978), el cual es influenciado por el medio hormonal durante los primeros días de vida postnatal (Honda y col, 1985). La castración en el macho reduce en forma significativa el volumen de este núcleo y provoca la feminización (Gorski, 1978) y la testosterona restaura el volumen del núcleo en el área preóptica (Jacobson y col, 1981).

Los efectos organizativos de los esteroides pueden determinar a largo plazo las características cualitativas y cuantitativas de algunas de las respuestas activacionales a las mismas hormonas en la etapa adulta (Segarra y McEwen, 1991). Es en los primeros días de desarrollo postnatal en los cuales el cerebro y las gónadas, a través de la comunicación hormonal determinan en gran medida la estructura y fisiología de los núcleos hipotalámicos relacionados con la reproducción; es esta comunicación temprana la que define en términos morfológicos, funcionales y conductuales las diferencias entre el cerebro masculino y femenino.

8 Asimetrías hipotalámicas

Los efectos organizativos a largo plazo que se dan por la acción de las hormonas gonadales sobre algunas estructuras hipotalámicas presentan asimetría. Nordeen y Yahr demostraron en 1982, que el implante de estrógenos en el hipotálamo de la rata hembra recién nacida, induce efectos conductuales diferentes en la etapa adulta que dependen del lado y del núcleo hipotalámico en que se coloca el implante. Así, la exposición a los

estrógenos del lado izquierdo del núcleo ventromedial disminuye la conducta sexual femenina, expresada por la disminución del coeficiente de lordosis; mientras que el implante del lado derecho del área preóptica ocasiona el incremento de la conducta sexual masculina, que se evidencia por la aparición de la conducta de monta. Estos resultados permiten sugerir que los estrógenos tienen un efecto organizativo que depende de las estructuras hipotalámicas y el lado del cerebro en el cual actúen (Bianki y Filippova, 1992; Schwarz y Rogers, 1992; Holman y Hutchison, 1993; . Diferentes ejemplos de asimetrías hipotalámicas se expondrán en el capítulo "Asimetrías en los sistemas neuro inmuno endócrino".

**ASIMETRÍAS FUNCIONALES DE LOS SISTEMAS NERVIOSO ENDOCRINO E
INMUNE**

ARTÍCULO DE REVISIÓN PUBLICADO EN:

Arch Inst Nac Neurol Neurocir, 9: 66-72, 1994

Asimetrías en los Sistemas Nervioso, Inmune y Endócrino

Dr. Marco Antonio Sánchez, Dr. Roberto Domínguez

Unidad de Investigaciones en Biología de la Reproducción, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

RESUMEN: En esta revisión se resumen algunos conceptos y avances que se tienen en el campo de la asimetría funcional del sistema neuroinmunoendocrino. En humanos el hemisferio izquierdo está relacionado con el procesamiento de la información en forma sintética como el lenguaje, mientras que el hemisferio derecho está más especializado con el procesamiento de la información en forma holística, como el reconocimiento espacial. Las conductas asimétricas observadas en algunos animales pueden explicarse por la existencia de desbalances neuroquímicos en algunas áreas cerebrales. En particular se asocian a las aminas biogénicas con la conducta de giro espontáneo y a la condición de un animal de ser zurdo o diestro (asimetrías neuroquímicas). El cerebro modula en forma asimétrica el funcionamiento del sistema inmune. Se sugiere que en algunos animales el hemisferio izquierdo controla la respuesta inmune mediada por linfocitos y el lado derecho regula la actividad de las células asesinas naturales. Esta modulación puede ser modificada en función del sexo y de si el animal es zurdo o diestro (asimetrías inmunológicas). Las hormonas sexuales pueden modular el establecimiento de algunas asimetrías funcionales en los estadios tempranos del desarrollo y provocar diferencias contrastantes entre los dos sexos. Los cambios rítmicos en los niveles plasmáticos de las hormonas modifican los patrones de asimetría durante la vida posnatal, entre una estación y otra del año, entre un día y otro del ciclo estrual, o en diferentes horas del mismo día (Asimetrías endócrinas).

Palabras clave: Asimetría del Cerebro, Sistema Inmunológico, Sistema Endócrino.

ABSTRACT: In this article some concepts and advancements in the neuro-immuno-endocrine system are reviewed. In humans, the left hemisphere processes information in a synthesized form, such as in language; whereas the right hemisphere is specialized in the processing of information in a holistic form, such as in spatial recognition. The asymmetric behavior seen in some animals may be explained by the existence of neurochemical imbalances in some brain areas. For example, biogenic amines have been associated with spontaneous rotation and whether an animal is left-or right-handed (neurochemical asymmetries). The brain modulates the immune system in an asymmetric way. It has been suggested that in some animals, the left hemisphere controls the immune response that is mediated by lymphocytes and the right hemisphere regulates the activity of natural killer cells. This hemispheric modulation of immune function can be modified depending on the sex of the animal and whether the animal is left or right-handed (immunological asymmetries). Sex hormones may regulate the establishment of some of the functional asymmetries in early stages of development, resulting in differing asymmetries depending on sex. The rhythmic changes in the levels of hormones in plasma modify the patterns of asymmetry during postnatal life: between one season and another, between one day and another in the estrus cycle, or in different hours of the same day (endocrine asymmetries).

Key words: Asymmetries of brain, Immune System, Endocrine System.

INTRODUCCION

Marc Dax en 1836¹, fue el primero en descubrir una asimetría funcional en el cerebro humano y sugerir que solamente el hemisferio cerebral izquierdo está involucrado en la comunicación verbal. Sin embargo, su trabajo no fue reconocido, en parte por lo novedoso del tema y por ser un autor

desconocido para la comunidad científica de aquella época. Años después, Paul Broca (1861)¹, al estudiar los cerebros de pacientes que en vida habían tenido problemas de afasia, descubrió que presentaban malformaciones o lesiones solamente en la corteza temporal izquierda. Los estudios posteriores permitieron localizar aún más la zona involucrada, con lo cual se reconoció al área de Broca (en honor a su descubridor) como la zona que controla la comunicación verbal. Estos trabajos no sólo abrieron el interés de diversos

Correspondencia: Dr. Roberto Domínguez, Unidad de Investigaciones en Biología de la Reproducción, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, A.P. 9-020, C.P. 15000, México D.F., México.

investigadores de la época, sino también permitieron iniciar un creativo e interesante campo de estudio dentro de la neurociencia: la asimetría cerebral.

Asimetrías en los Hemisferios Cerebrales.

A mediados de este siglo, los estudios sobre la asimetría funcional tuvieron un gran impulso a partir de las observaciones realizadas en pacientes en los que se separan los hemisferios cerebrales mediante el corte del cuerpo calloso²⁻⁴. Con este procedimiento quirúrgico (utilizado para disminuir las crisis epilépticas generalizadas) se pudieron estudiar las diferencias en el procesamiento de la información que realizan de manera independiente, cada uno de los lados del cerebro.

Se reconoció que el hemisferio izquierdo se especializa en la organización de la información en forma analítica, como el lenguaje y las habilidades matemáticas, mientras que el hemisferio derecho se especializa en procesar la información en forma holística, como la relacionada con el reconocimiento espacial y las emociones.

En una persona normal, las dos mitades del cerebro aportan sus capacidades para que la recepción e integración de los estímulos puedan servir para dar una respuesta integral, que incluya no sólo la relación con el entorno en forma general, sino también con los diferentes componentes del ambiente. Esta coordinación en el trabajo es posible gracias a la comunicación neural que se establece entre los hemisferios a través del cuerpo calloso (un sistema de fibras que juega un papel importante en la diferenciación hemisférica)⁵⁻¹⁰ su ausencia puede minimizar el establecimiento de algunas asimetrías funcionales¹¹. Ciertos conceptos generales sobre los estudios de la asimetría funcional de los hemisferios cerebrales humanos han sido aplicados en otros animales. En particular sabemos que los macacos (*Macaca fasciata*) presentan deficiencias en la discriminación de las vocalizaciones de sus conspecíficos cuando se les lesiona las cortezas auditiva primaria y secundaria izquierdas pero no las derechas¹². Además, los macacos (*M. mulata*) que tienen separados sus hemisferios cerebrales mediante el corte del cuerpo calloso, pueden diferenciar entre patrones de líneas punteadas (procesamiento analítico) sólo con el hemisferio izquierdo y diferentes caras (procesamiento holístico) solamente con el hemisferio derecho¹³, similar a lo que ocurre en humanos.

ASIMETRÍAS EN EL SISTEMA NEURO-INMUNOENDOCRINO

Paralelo a los trabajos relacionados con las asimetrías funcionales en los hemisferios humanos, surgieron diversas observaciones sobre estudios realizados con

distintos modelos animales, con las que se explicaron otros tipos de asimetrías como las conductuales, cognoscitivas, neuroquímicas, inmunológicas y endócrinas, que permitieron en conjunto tener una idea más clara y amplia de los mecanismos que explican las diferencias en las habilidades de las partes homólogas del cerebro.

a) Asimetrías neuroquímicas.

Uno de los modelos más usados en animales, para estudiar la neuroquímica de los ganglios basales, es la conducta de giro que se induce por la lesión unilateral de la sustancia negra y la inyección posterior de un agonista dopaminérgico como la amfetamina. Este proceso trae consigo un desbalance neuroquímico y, por consecuencia, una asimetría en el movimiento (contralateral a la lesión) en el animal.

Sin embargo, algunos autores observaron que la inyección de amfetamina en ratas intactas produce la conducta de giro^{14,15} cuya dirección depende generalmente de la preferencia del animal¹⁶. Además, Glick y colaboradores¹⁷ encontraron que la amfetamina sólo incrementa una conducta que es espontánea y que se evidencia durante la actividad nocturna de la rata. Robinson y Becker¹⁸, propusieron que existe un lado dominante en el cuerpo estriado que siempre es contralateral a la dirección del giro y que está determinado por la mayor regulación dopaminérgica proveniente de la sustancia negra ipsilateral.

Otros de los factores que deben considerarse son el sexo del animal y la pata delantera que usan con preferencia. Robinson y colaboradores¹⁹ fueron los primeros en observar que la conducta de giro espontánea que se da en las noches, es más frecuente en hembras que en machos, además de que éstas presentan mayor susceptibilidad al efecto de la amfetamina. Posteriormente Glick y colaboradores²⁰ demostraron que cuando se les inyecta cocaína (que se utiliza como bloqueador de dopamina en el cuerpo estriado), las hembras diestras rotan más que las zurdas y lo contrario ocurre en los machos. En este mismo estudio se vio nuevamente que las hembras son más susceptibles al efecto del fármaco.

Estas diferencias entre los animales zurdos y diestros tienen una correlación bioquímica en diferentes estructuras cerebrales. Barneaud y colaboradores²¹ observaron que los ratones de la cepa C3H/He a quienes se les determinó la preferencia en el uso de una de las patas delanteras, muestran patrones de asimetrías diferentes en las concentraciones de algunas catecolaminas en la corteza cerebral, en el hipotálamo y en la región bulbar.

La asimetría conductual no siempre depende de las diferencias neuroquímicas de los hemisferios, sino que la dependencia también puede ser inversa. Por ejemplo, en la rata, el entrenamiento de una de las

patas conduce a un incremento en la concentración de la enzima acetilcolinesterasa²² y la alteración del árbol dendrítico en la corteza sensorio motora contralateral a la pata usada²³, así como a cambios asimétricos en el metabolismo de la dopamina^{24,25}.

Los modelos conductuales como la preferencia del uso de la pata o de la conducta de giro, no sólo han permitido conocer las diferencias asimétricas en el contenido de neurotransmisores en áreas específicas del cerebro, sino también han dado un impulso importante al conocimiento de la participación del sistema de recepción para estos transmisores químicos en el establecimiento de las asimetrías conductuales. Por ejemplo, el núcleo acumbens de la rata está involucrado en el control de la locomoción espontánea²⁶ y la lesión del lado derecho produce hiperactividad, mientras que la lesión del lado izquierdo no tiene efectos²⁷. Además este núcleo presenta grandes cantidades de receptores dopaminérgicos D1 y D2²⁸. Con estos antecedentes, Belcheva y colaboradores²⁹ determinaron si la asimetría mostrada por el núcleo acumbens podía estar asociada con la actividad de una de los receptores dopaminérgicos. Para ello usaron ratas machos a quienes inyectaron apomorfina (agonista D1 y D2), SKF38393 (agonista D1) y quinpirole (agonista D2) en este núcleo y posteriormente registraron su actividad locomotora. Tanto la apomorfina como el SKF38393 incrementaron la actividad de la rata y el efecto fue significativamente mayor cuando la inyección se hizo en el lado derecho; en tanto que el quinpirole no tuvo efectos asimétricos sobre la conducta, es decir, solamente el receptor D1 está asociado al control asimétrico de la actividad locomotora presentado por el núcleo acumbens.

Gracias a los estudios hechos en los diferentes modelos animales, se ha avanzado mucho en el conocimiento de la asimetría del sistema neuroquímico. Asimismo, se han acumulado suficientes evidencias para proponer que existe una relación bidireccional entre ciertos patrones conductuales asimétricos y las diferencias en el sistema de comunicación neuronal entre los lados izquierdo y derecho del cerebro.

b) Asimetrías en el sistema inmune

En 1982 Geshwind y Behari³⁰ observaron que existe una relación entre la dislexia, los desordenes inmunes y las personas zurdas. A pesar de que este trabajo recibió diversas críticas, principalmente por la heterogeneidad y el número bajo de pacientes estudiados, abrió un campo nuevo e interesante en el tema de la neuroinmunología, que fue rápidamente impulsado con estudios hechos en animales de experimentación.

Primero Renoux y colaboradores³¹ y posteriormente Neveu y colaboradores³² mostraron que el cerebro modula en forma asimétrica las funciones del sistema

inmune. Los primeros autores demostraron que la corteza cerebral de la rata modifica la síntesis o liberación de factores inductores de células T y que existe una correlación entre la preferencia en el uso de la pata y la actividad de los linfocitos T pero no con los B.

Neveu y colaboradores³³ estudiaron la cepa de ratones New Zeland, la cual presenta enfermedades autoinmunes parecidas al lupus eritematoso, como la glomerulonefritis y la anemia hemolítica, y observaron que las hembras zurdas presentaron los anticuerpos más tempranamente que las diestras, en tanto que en los machos no se encontraron diferencias.

El hecho de que en los machos no se hayan encontrado diferencias no indica que la regulación neuroinmune no sea asimétrica en animales de este sexo, sino que depende del parámetro inmunológico que se esté midiendo. Neveu y colaboradores³⁴ mostraron que las hembras zurdas de dos cepas de ratones (C3H/He y C3H/ovJlco) presentaron mayor proliferación de linfocitos inducida por mitógenos que las diestras, pero no se encontró ninguna relación entre la preferencia de pata y la actividad de las células NK (del inglés Natural Killers). Contrario a esto, las NK de los machos diestros tienen mayor actividad que las de los zurdos, pero no hay correlación entre la preferencia del uso de pata y la proliferación linfocítica. Esto, si bien apoya nuevamente la idea de que existe una asociación entre la preferencia del uso de pata y la reactividad inmune, indica que esta asociación depende de los parámetros inmunológicos probados, así como del sexo del animal.

Adentrándose un poco más a los mecanismos responsables de este tipo de asimetrías, Belluardo y colaboradores³⁵ trabajaron con las NK y los linfocitos citotóxicos (LCT) y mostraron que en el ratón la decorticación unilateral puede afectar de manera asimétrica estas dos subpoblaciones. Ellos encontraron que la corteza del lado izquierdo se especializa en la modulación de la respuesta inmune mediada por LCT, por medio de la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y del sistema dopaminérgico tuberoinfundibular, mientras que la derecha está especializada en la regulación de la actividad de NK, aunque aún no se sabe qué mecanismo está mediando este efecto.

c) Asimetrías en el sistema endócrino

Como se mencionó en los capítulos anteriores, algunas asimetrías conductuales, morfológicas, neuroquímicas e inmunes presentan ciertas diferencias entre los machos y las hembras, lo que ha hecho pensar que las particularidades en el estado hormonal de ambos sexos son elementos importantes en el origen y establecimiento de las diferencias entre el lado izquierdo y derecho del cerebro.

Diamond y colaboradores³⁶ observaron que en los roedores algunas áreas corticales son más anchas en

el lado derecho que en el izquierdo, mientras que en las hembras sucede lo contrario. Además, mostraron que este patrón puede ser alterado por la concentración plasmática de las hormonas gonadales desde el periodo posnatal.

Es probable que el efecto de estas hormonas sexuales durante el periodo perinatal (en el cual se establece la diferenciación sexual en el cerebro de los roedores) no sea igual en el lado izquierdo que en el derecho³⁷. Se observó que las ratas recién nacidas de la cepa Long-Evans, presentan asimetrías en el contenido de receptores a estrógenos en la corteza cerebral, que dependen del sexo del animal. En el macho se encuentran un mayor número de receptores en el lado izquierdo y lo contrario se presenta en la hembra, principalmente en el cuarto día de vida posnatal.

Shall y Kimm³⁸ mostraron que en los fetos de los macacos (*M. mulata*) los receptores a andrógenos también presentan asimetrías en su distribución. Encontraron mayor cantidad de receptores en la corteza frontal derecha y en la corteza temporal izquierda; mientras que en las hembras sólo se encontró una asimetría en la corteza parietal que fue contraria a la del macho.

Es probable que el desbalance en la concentración de receptores y, por lo tanto en los efectos producidos por las hormonas gonadales en las etapas perinatales, pueden repercutir en la etapa adulta para cambiar los patrones de asimetría entre ambos sexos³⁹. Estos cambios pueden estar relacionados con las diferencias en la maduración entre el lado izquierdo y derecho del cerebro^{40,41} debido a los efectos de los esteroides sobre el establecimiento y mantenimiento de las sinapsis⁴²⁻⁴⁴.

Relacionado con lo anterior, Nordeen y Yahr⁴⁵ observaron que los implantes de estrógenos en el hipotálamo de la rata hembra recién nacida, inducen efectos conductuales diferentes en la etapa adulta, que dependen del lado y del núcleo hipotalámico en que se coloca el implante. Así, la exposición del lado izquierdo del núcleo ventromedial a los estrógenos disminuye la conducta sexual femenina, expresada por la disminución del coeficiente de lordosis; mientras que el implante del lado derecho del área preóptica ocasiona el incremento de la conducta sexual masculina, que se evidencia por la aparición de la conducta de monta. Los autores propusieron que el periodo crítico para la masculinización empieza y termina antes de la etapa crítica de la feminización, y que el lado izquierdo del hipotálamo presenta una maduración más temprana que el lado derecho, como ocurre con otras regiones de la corteza cerebral⁴⁶.

Una vez que se establece algún tipo de asimetría, ésta puede cambiar tanto de magnitud como de dirección. En el sistema endócrino existen diversos

ejemplos de estos cambios de la asimetría, desde aquellos que suceden en función de la estación del año, hasta los que se presentan de una hora a otra en el mismo día.

Nottebohm y colaboradores⁴⁷ observaron que en los pájaros existen asimetrías relacionadas con la conducta de canto, demostrando que el lado izquierdo del cerebro y el nervio hipogloso del mismo lado están más relacionados en la generación del canto, mientras que el lado derecho funciona como un modulador en este sistema de comunicación. Además, se demostró que esta regulación funcional asimétrica se hace evidente en la época de reproducción, en la cual el pájaro canta, hay incremento del árbol dendrítico⁴⁸, y neurogénesis⁴⁹ en los núcleos relacionados con esta conducta; se incrementa la regulación del nervio hipogloso hacia el órgano vocal y aumenta la concentración plasmática de testosterona⁵⁰.

Las variaciones en las concentraciones hormonales que existen durante el ciclo estrual de las hembras de algunas especies, pueden estar participando en el cambio del patrón asimétrico de ciertas funciones que se dan en cada uno de los días. Cruz y colaboradores⁵¹ mostraron que el bloqueo de la ovulación provocado por el implante unilateral de atropina (un antagonista del sistema colinérgico), depende del lado del hipotálamo anterior y del día del ciclo estrual en que es colocado el fármaco. De esta forma, en el día del estro la atropina bloquea la ovulación cuando se pone del lado derecho mientras que en el lado izquierdo no hay efecto; en contraste con esto, en el día del diestro 2 la atropina bloquea la ovulación cuando se pone del lado izquierdo pero no del derecho. Esto parece indicar que el papel que desempeña el sistema colinérgico del hipotálamo anterior en la regulación del proceso de ovulación varía durante el ciclo estrual, y que el lado izquierdo y derecho participan alternadamente en este proceso, presentando de esta manera, una asimetría que en la rata se invierte entre el día del estro y el día del diestro 2.

Los mecanismos que podrían explicar los datos anteriores aún no quedan claros, no obstante, se tienen evidencias de que la actividad de la enzima colinacetyltransferasa (la enzima de síntesis de la acetilcolina) cambia durante el ciclo estrual, presentando mayor actividad en el lado derecho en el día del estro y en el lado izquierdo en el día del diestro 2⁵². Con estos datos se sugiere que el funcionamiento del sistema colinérgico es asimétrico y nuevamente apoyan la idea de que en los mecanismos responsables de la regulación de la ovulación de la rata pueden existir asimetrías que cambian de un día a otro en el ciclo estrual.

Por otra parte, los cambios endócrinos que se dan entre el día y la noche en las ratas de ambos sexos, parecen estar involucrados también en esta capacidad de cambio que se observa en algunas asimetrías

funcionales. Por ejemplo, Bakalkin y Tsibezov⁵³ mostraron que la hormona liberadora de las gonadotropinas se encuentra en mayor concentración en el lado derecho que en el izquierdo del hipotálamo de la rata macho, pero esta asimetría que siempre se encuentra en la mañana, desaparece en la noche debido al incremento de la concentración de la hormona que se da únicamente en el lado izquierdo.

Todo parece indicar que la asimetría no es un fenómeno estático, sino que presenta variaciones durante el desarrollo, los ciclos anuales, estruales y circadianos que están estrechamente relacionados con las concentraciones plasmáticas de las hormonas. Estas modificaciones endócrinas alteran en forma importante la morfología del sistema nervioso en las fases tempranas de su desarrollo, así como en la etapa adulta, promoviendo los cambios dinámicos que se aprecian en algunas asimetrías funcionales.

CONSIDERACIONES FINALES

Desde los trabajos de Dax y Broca en el siglo pasado hasta las comunicaciones recientes de resultados obtenidos en diversos modelos animales, las investigaciones relacionadas con las asimetrías funcionales han provisto de aportes valiosos, no sólo para esta área del conocimiento, sino que han enriquecido los conceptos de aspectos relacionados con la neurofisiología y psicofisiología del lenguaje, de los sistemas sensoriales, del aprendizaje y la memoria en los humanos; con los mecanismos de comunicación relacionados con los sistemas nervioso, endócrino e inmune; así como con los estudios de desarrollo ontogenético y filogenético en algunos animales incluyendo al hombre.

La información obtenida sobre el tema, principalmente a partir de la segunda mitad de este siglo, nos ha permitido pensar que la asimetría presente en diversos animales no es una excepción, sino la regla en la estructura y el funcionamiento de los diferentes sistemas que conforman a un organismo y no una propiedad distintiva de una especie en particular, como se pensó inicialmente cuando el modelo de estudio era el humano.

Naturalmente quedan por contestar una gran cantidad de preguntas como las que se refieren al origen ontogenético de las asimetrías y su significado adaptativo en los organismos. Respecto a la primera pregunta se han presentado evidencias de que el cerebro izquierdo madura en un tiempo diferente al derecho gracias a la acción de las hormonas esteroides^{39-41,44,54}. Sin embargo, no se ha podido explicar por qué los sistemas de recepción para estas hormonas se distribuyen en forma asimétrica en el cerebro, aun antes de que se presente la acción

diferenciadora de sus ligandos. Hasta donde se ha llegado en el estudio del origen ontogenético de una asimetría es a relacionar a los componentes de la matriz extracelular en el establecimiento de las diferencias entre ambos lados de un organismo desde las primeras etapas del desarrollo embriológico⁵⁵.

Por otro lado, el significado biológico de la asimetría aún no ha sido esclarecido, no obstante, existen evidencias de que la asimetría del sistema nigroestriatal es necesaria para que un organismo presente una buena discriminación entre su espacio izquierdo y derecho. A su vez, esta discriminación se considera como un requisito importante para que los procesos de aprendizaje y memoria se presenten en forma óptima durante la vida de un animal⁵⁶, lo cual parece indicar que la asimetría neuroquímica y conductual le confieren al organismo una ventaja adaptativa en su relación con el medio ambiente respecto a los animales simétricos^{57,58}.

Gracias al uso de los modelos en animales de experimentación se han podido dar pasos importantes en el estudio de las asimetrías. Sabemos ahora que los conceptos teóricos sobre el procesamiento analítico y holístico manejados en las investigaciones sobre las capacidades hemisféricas en humanos, también pueden ser utilizados en los estudios realizados en macacos, los cuales constituyen un modelo de experimentación valioso para conocer las bases biológicas de este tipo de asimetrías hemisféricas.

Los modelos experimentales en roedores nos han permitido introducirnos a un campo relativamente nuevo como es el caso de los estudios de las asimetrías neuroinmunoendócrinas. Estas investigaciones han podido integrar diversos conocimientos que antes parecían dispersos. Entendemos ahora, por ejemplo, que ciertas partes de la corteza cerebral en las que Diamond y colaboradores³⁶ observaron diferencias morfológicas asimétricas dependiendo del sexo, son las mismas zonas en las que Barneoud y colaboradores²¹ demostraron asimetrías en el contenido de catecolaminas y el grupo de Belluardo³⁵ encontró que la lesión del lado izquierdo afecta la proliferación de LCT y provoca el incremento de corticosteroides, mientras que la lesión del lado derecho sólo afecta la actividad de NK.

El desarrollo de este tipo de investigaciones en donde podamos integrar conocimientos de diversas áreas, serán de una gran utilidad para dar interpretaciones más confiables en los estudios de la asimetría funcional. Así también ayudará a entender la gran diversidad de formas con las que la asimetría puede expresarse en un organismo y su posible papel en el control de la conducta, del funcionamiento de los hemisferios cerebrales y del sistema de comunicación neuroinmunoendocrina.

REFERENCIAS

- 1.- Springer SP, Deutch G. *Cerebro izquierdo, cerebro derecho*. Barcelona: Gedisa, 1985; 1-235.
- 2.- Gazzaniga MS, Sperry RW. Language after section of the cerebral commissures. *Brain* 1967; 90: 131-48.
- 3.- Sperry RW. Hemisphere disconnection and unity in conscious awareness. *Am Psychol* 1968; 23: 723-33.
- 4.- Levy JC, Trevarthen J. Metacognition of hemispheric function in human split-brain patients. *J Exp Psychol* 1976; 2: 299-312.
- 5.- Aboliz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Individual differences in brain asymmetries and fiber composition in the human corpus callosum. *Brain Res* 1992; 598 (1,2): 154-61.
- 6.- Berrebi AS, Fitch RH, Ralphe DL, Denenberg JL, Friederick VL Jr, Denenberg VH. Corpus callosum: region-specific effects of sex, early experience and age. *Brain Res* 1988; 438: 216-24.
- 7.- Denenberg VH, Berrebi AS, Fitch R-I. A factor analysis of the rat's corpus callosum. *Brain Res* 1989; 497: 271-9.
- 8.- Fitch RH, Berrebi AS, Cowel PE, Schrott LM, Denenberg VH. Corpus callosum: effects of neonatal hormones on sexual dimorphism in the rat. *Brain Res* 1990; 515: 111-6.
- 9.- Witelson SF. The brain connections: the corpus callosum is larger in left-handers. *Science* 1985; 229: 665-8.
- 10.- Witelson SF, Goldsmith CH. The relationship of hand preference to anatomy of the corpus callosum in men. *Brain Res* 1991; 545: 175-82.
- 11.- Denenberg VH, Sherman GF, Schrott LM, Rosen GD, Galaburda AM. Spatial learning, discrimination learning, paw preference and neocortical ectopias in two autoimmune strains of mice. *Brain Res* 1991; 562: 98-104.
- 12.- Heffner E, Heffner RS. Temporal lobe lesions and perception of species-specific vocalization by macaques. *Science* 1984; 226: 75-6.
- 13.- Hamilton CR, Vermiere BA. Complementary hemispheric specialization in monkeys. *Science* 1988; 242: 1991-4.
- 14.- Jerussi T.P. y S.D. Glick. Amphetamine-induced rotation in rats without lesion. *Neuropharmacol* 1974; 13: 283-6.
- 15.- Jerussi TP, Glick SD. Drug-induced rotation in rats without lesions: behavioral and neurochemical indices of a normal asymmetry in nigro-striatal function. *Psychopharmacol* 1976; 47: 249-60.
- 16.- Zimmerberg B, Glick SD, Jerussi P. Neurochemical correlates of a spatial preference in rats. *Science* 1974; 185: 623-5.
- 17.- Glick SD, Jerussi TP, Zimmerberg B. Behavioral and neuropharmacological correlates of nigro-striatal asymmetry in rats. En: Harnad S. *Lateralization in the nervous system*. New York: Academic Press, 1977; 213-49.
- 18.- Robinson TE, Becker JB. The rotational behavior model: asymmetry in the effects of unilateral 6-OHDA lesion of the substantia nigra in rats. *Brain Res* 1983; 264: 127-31.
- 19.- Robinson TE, Becker JB, Ramirez VD. Sex differences in amphetamine-elicited rotation behavior and the lateralization of striatal dopamine in rats. *Brain Res Bull* 1980; 5: 539-45.
- 20.- Glick SD, Hinds PA, Shapiro RM. Cocaine-induced rotation: sex-dependent differences between left- and right-sided rats. *Science* 1983; 221: 775-7.
- 21.- Barnéoud P, LeMoal M, Neveu PJ. Asymmetric distribution of brain monoamine in left- and right-handed mice. *Brain Res* 1990; 520: 317-21.
- 22.- Krivonek J, Buresova O. Cortical acetylcholinesterase and handedness in rat. *Experientia* 1972; 28: 291-2.
- 23.- Greenough WT, Larson JB, Withers GS. Effects of unilateral and bilateral training in a reaching task on dendritic branching of neurons in the rat motor-sensory forelimb cortex. *Behav Neur Biol* 1985; 44: 301-14.
- 24.- Yamamoto BK, Freed CR. The trained circling rat: a model for indexing unilateral caudate dopamine metabolism. *Nature* 1982; 298: 467-8.
- 25.- Schwartling R, Nagel JA, Huston JP. Asymmetries of brain dopamine metabolism related to conditioned paw usage in the rat. *Brain Res* 1987; 417: 75-84.
- 26.- Carey RJ. Septal lesions enhance hyperactivity induced either by amphetamine or lesions of the nucleus accumbens. *Behav Brain Res* 1982; 5: 43-7.
- 27.- Kubos KL, Moran TH, Robinson RG. Differential and asymmetrical behavioral effects of electrolytic or 6-hydroxydopamine lesions in the nucleus accumbens. *Brain Res* 1987; 401: 147-51.
- 28.- Boyson SJ, McGonigle P, Molinoff PB. J. Quantitative autoradiographic localization of D1 and D2 subtypes of dopamine receptors in rat brain. *J Neurosci* 1986; 6: 3177-88.
- 29.- Belcheva I, Bryer JB, Starkstein SE, Honig M, Moran TH, Robinson RG. Hemispheric asymmetry in behavioral response to D1 and D2 receptor agonists in the nucleus accumbens. *Brain Res* 1990; 533: 286-91.
- 30.- Geschwind N, Behan P. Left handedness: association with immune disease, migraine and developmental learning disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 5097-100.
- 31.- Renoux G, Biziere K, Renoux M, Guillaumin JM. The production of T-cell inducing factors in mice is controlled by the brain neocortex. *Scand J Immunol* 1983; 17: 45-50.
- 32.- Neveu PJ, Barnéoud P, Vitiello S, Betancur C, LeMoal M. Brain modulation of the immune system: association between lymphocyte responsiveness and paw preference in mice. *Brain Res* 1988; 457: 384-92.
- 33.- Neveu PJ, Betancur C, Barnéoud P, et al. Functional brain asymmetry and murine systemic lupus erythematosus. *Brain Res* 1989; 498: 159-62.
- 34.- Neveu PJ, Betancur C, Vitiello S, Le Moal M. Brain modulation of the immune system: association between lymphocyte responsiveness and paw preference in mice. *Brain Res* 1991; 559: 347-1.
- 35.- Belluardo N, Mudó G, Cella S, Bindoni M. Effect of cerebral hemisphere decortication on the cytotoxic activity of natural killer and natural cytotoxic lymphocytes in the mouse. *Brain Res* 1990; 524: 297-302.
- 36.- Diamond MC, Dowling GA, Johnson RE. Morphologic cerebral asymmetry in male and female rats. *Exp Neurol* 1981; 71: 261-8.
- 37.- Sandhu S, Cooke P, Diamond MC. Rat cerebral cortical estrogen receptors: male-female, right-left. *Exp Neurol* 1986; 92: 186-96.
- 38.- Shall SA, Kim KL. Androgen-receptors are differentially distributed between right and left cerebral hemispheres of the fetal male rhesus monkey. *Brain Res* 1990; 516: 122-6.
- 39.- Tan U. Testosterone and estradiol in right-handed men but only estradiol in right-handed women is inversely correlated with the degree of right hand preference. *Inter J Neurosci* 1992; 66: 25-34.
- 40.- Thatcher RW, Walker RA, Giudice S. Human cerebral hemispheres develop at different rates and ages. *Science* 1987; 236: 1110-3.
- 41.- Rosen GD, Sherman GF, Galaburda AM. Biological substrates of anatomic asymmetry. *Progr Neurobiol* 1992; 39: 507-15.
- 42.- Wright LL, Smoler AJ. Neonatal testosterone treatment increases neurons and synapses numbers in male rat superior cervical ganglion. *Dev Brain Res* 1983; 8: 145-53.
- 43.- Nottebohm F. A brain for all seasons: cyclical anatomical changes in song control nuclei of the canary brain. *Science* 1981; 214: 1368-70.
- 44.- Hutchison JB. Aromatase: neuromodulator in the control of behavior. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 44(4,6): 509-20.
- 45.- Nordeen EJ, Yahr P. Hemispheric asymmetries in the behavioral and hormonal effects of sexually differentiating

- mammalian brain. *Science* 1982; 218: 391-3.
46. VanEden CG, Uylings HB. Sex differences and left-right asymmetries in the prefrontal cortex during postnatal development in the rat. *Dev Brain Res* 1984; 12: 146-53.
47. Nottebohm F, Stokes TM, y Leonard CM. Central control of song in the canary *Serinus canarius*. *J Comp Neurol* 1976; 165(4): 457-86.
48. Nottebohm F, Nottebohm M, Crane L. Developmental and seasonal changes in canary song and their relation to changes in the anatomy of song-control nuclei. *Behav Neural Biol* 1986; 46: 445-71.
49. Alvarez-Buylla A, Nottebohm F. Migration of young neurons in adult avian brain. *Nature* 1988; 335: 353-4.
50. Nottebohm F. Testosterone triggers growth of brain vocal control nuclei in adult female canaries. *Brain Res* 1980; 289: 429-36.
51. Cruz ME, Jaramillo LP, Domínguez R. Asymmetric ovulatory response induced by a unilateral implant of atropine in the anterior hypothalamus of the cyclic rat. *J Endocrinol* 1989; 123: 437-9.
52. Sánchez MA, López-García JC, Cruz ME, Tapia R, Domínguez R. Asymmetric changes of the acetylcholinesterase activity in preoptic-anterior hypothalamic area during estrous cycle of the rat. *Neur Rep* 1994; 5(4): 433-4.
53. Bakalkin Gy, Teibezov VV, Sjutkin EA, Veselova JP, Novikov ID, Krivashev OG. Lateralization of LH-RH in rat hypothalamus. *Brain Res* 1984; 296: 361-4.
54. Holman SD, y Hutchison JB. Lateralization of a sexually dimorphic brain area associated with steroid-sensitive behavior in the male gerbil. *Behav Neurosci* 1993; 107(1): 186-93.
55. Yost HJ. Regulation of vertebrate left-right asymmetries by extracellular matrix. *Nature* 1992; 357: 158-61.
56. Zimmerberg B, Strumf J, Glick SD. Cerebral asymmetry and left-right discrimination. *Brain Res* 1978; 140: 194-6.
57. Barnéoud P, Van der Loos H. Direction of handedness linked to hereditary asymmetry of a sensory system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(8): 3246-50.
58. Fabre-Thorpe M, Fagot J, Lorincz E, Lovesque F, Vauclair J. Laterality in cats: paw preference and performance in a visuomotor activity. *Cortex* 1993; 29(1): 15-24.

© Publicaciones Científicas INNNMVS, 1994.

FALLA DE ORIGEN

LA AMÍGDALA

La amígdala (del latín: almendra) se localiza en la parte ventral del lóbulo temporal en los mamíferos; está parcialmente cubierta por la corteza periamigdalina del giro hipocampal y adyacente al hipocampo ventral; forma el ápice y las paredes rostromedial y rostradorsal del asta inferior del ventrículo lateral.

1 Divisiones de la Amígdala

La amígdala ha sido dividida en cuatro grupos que presentan distinta composición neuroquímica, conexiones anatómicas y funciones asociadas:

1) Amígdala olfativa:

- Área amigdalina anterior
- Núcleo del tracto olfatorio lateral
- Extremo rostral del núcleo amigdalino medial
- Parte anterior y posterior del núcleo amigdalino cortical
- Área de transición amígdalo piriforme

2) Amígdala Medial

- Núcleo amigdalino medial
- Porción posteromedial e intermedia de la sustancia innominata sublenticular
- División medial e intermedia del núcleo basal de la estria terminalis
- Amígdala vomeronasal
- Núcleo cortical
- Área de transición amígdalo-hipocampal
- Núcleo basomedial

3) Amígdala Basolateral

- Núcleo lateral
- Núcleo basolateral

-Algunos elementos del núcleo basomedial

4) Amígdala Central

-Núcleo central

-Porción dorsal de la sustancia innominata sublenticular

-División lateral y ventral del núcleo basal de la estria terminalis

-Parte del núcleo basomedial

De acuerdo a los objetivos que se tienen en esta tesis, sólo se hará la descripción de las generalidades, conexiones y fisiología reproductiva de la amígdala medial.

2 La amígdala Medial

En forma general, la amígdala medial pertenece a la porción filogenéticamente más antigua de la amígdala, comparándola con los núcleos lateral y basal que pertenecen al grupo filogenéticamente más reciente. La amígdala corticomedial tiene un volumen mayor en los animales filogenéticamente más antiguos, mientras que ocupa una porción relativamente pequeña en los primates y en el humano (Crosby y col, 1966, citado por Richardson, 1973).

La amígdala medial ha sido asociada con procesos fisiológicos y conductuales como la agresión, el aprendizaje, la olfacción, el gusto, la conducta sexual y la regulación endócrina (Chozick, 1986).

3 Conexiones de la Amígdala Medial

La amígdala tiene dos sistemas de fibras eferentes principales: la estria terminalis y la vía amígdalofugal ventral. El primer sistema de fibras tiene una gran relevancia en los mamíferos filogenéticamente más antiguos, convirtiéndose en una vía vestigial en el hombre; mientras que la segunda vía ha ido evolucionando hasta convertirse en la ruta de comunicación principal en los mamíferos filogenéticamente más recientes, como los primates (Richardson, 1973).

Ambas vías conducen fibras cuyo blanco principal es el hipotálamo ventromedial, lateral, anterior y el área preóptica. Se ha demostrado que estas estructuras pueden sufrir degeneración cuando se lesiona la estria terminalis (Heimer y Nauta, 1969). Las conexiones eferentes y aferentes de la amígdala medial se resumen a continuación:

Conexiones eferentes:

Corteza insular

-Hipocampo

-Hipotálamo

Núcleo ventromedial

Núcleo paraventricular

Núcleo periventricular

Área retroquiasmática

Núcleo supraóptico

Núcleo dorsomedial

Núcleo arcuato

Área tuberal

Área preóptica

-Tálamo

Núcleo mediodorsal

Núcleo perpendicular

-Tallo cerebral

Área tegmental

Conexiones aferentes:

-Bulbo olfatorio

-Corteza insular

-Hipocampo

-Banda diagonal

-Núcleo endopiriforme

-Hipotálamo

Núcleo ventromedial

Núcleo periventricular

Área anterior

Área preóptica

Núcleo arcuato

Área lateral

Núcleo paraventricular

-Tálamo

Núcleo paratenial

Núcleo posterolateral

Núcleo posteromedial

-Tallo cerebral

Sustancia nigra compacta

Núcleo del Rafé

Núcleo parabraquial

Locus coeruleus

En forma general, la amígdala medial tiene conexiones directas con aquellas áreas cerebrales relacionadas con la conducta reproductiva y los aspectos hormonales asociados a ésta, como el bulbo olfatorio, el núcleo ventromedial del hipotálamo, el área preóptica medial y estructuras del tallo cerebral (McBride y Sutin, 1977). Estudios electrofisiológicos han mostrado que los esteroides gonadales pueden alterar el umbral de excitación de las neuronas localizadas en estructuras cerebrales moduladas por la amígdala (Kawakami y Sawyer, 1959; Dudley y col, 1990; Wong y Moss 1992).

4 La amígdala medial y los procesos reproductivos

La amígdala medial participa en la regulación de los aspectos fisiológicos y conductuales relacionados con la reproducción en los mamíferos incluyendo al hombre. Estudios donde se estimula eléctricamente a la parte anterior de la amígdala corticomediale en la rata hembra, han demostrado que se presenta un incremento en la respuesta de lordosis, mientras que la lesión reduce la receptividad sexual (Masco y Carrer, 1980). Se sugiere que la conducta de lordosis está mediada por la acción estimuladora de los estrógenos sobre neuronas sensibles de la amígdala, ya que la inyección de estos esteroides ocasiona el incremento en la actividad neuronal y en el coeficiente de lordosis en la rata (Segarra y McEwen, 1991).

Existen evidencias que muestran la relación de la amígdala con los cambios del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas durante la pubertad. Teresawa y Timiras (1968) describieron un incremento en la actividad bioeléctrica de la amígdala durante el inicio de la pubertad proponiendo con esto que esta estructura participa activamente en los cambios fisiológicos que dan origen a esta etapa del desarrollo.

En el animal adulto se han descrito cambios en el umbral de excitación de la amígdala medial, que acompañan a las variaciones de las concentraciones de los esteroides gonadales. Esta correlación puede desaparecer en los animales ovariectomizados y restaurarse por el tratamiento con estrógenos (Teresawa y Timiras, 1968). Además Kalimullina en 1990, mostró cambios en la actividad eléctrica de la amígdala medial de la rata durante el ciclo estral. Él observó un incremento en el día del proestro, en el cual aumenta significativamente la concentración de estrógenos en el plasma.

No obstante los resultados anteriores, los estrógenos implantados en la amígdala pueden tener tanto efectos inhibidores como excitadores sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (Beltramino y Taleisnik, 1978). Desde el punto de vista de la función reproductiva, la amígdala medial parece tener dos grupos de neuronas, que ejercen sus efectos sobre la liberación de gonadotropinas y sobre el proceso de ovulación, uno con acción inhibidora y

otro con efectos excitadores (Beltramino y Taleisnik, 1978). Según los estudios electrofisiológicos, ambos grupos envían sus proyecciones hacia el hipotálamo por medio de la estria terminalis. Por su parte, la vía excitadora tiene una conexión directa con el área preóptica, lo que podría explicar el por qué los estrógenos implantados en la amígdala no presentan ningún efecto excitador en la liberación de gonadotropinas en aquellos animales que se les practica una deaferentación en la parte anterior del hipotálamo (Sawyer, 1971).

La influencia que tiene la amígdala sobre el aumento brusco de la concentración plasmática de LH varía durante el ciclo estral y el sitio de estimulación. En este sentido Carrillo y col (1977), mostraron que la liberación de LH no se altera cuando se estimula a la amígdala medial justo antes de iniciar la liberación fásica, mientras que la estimulación de la amígdala basolateral ocasiona el retraso en la aparición del pico de LH y la disminución en la concentración de esta gonadotropina. Por otra parte, cuando se estimula a la amígdala medial 12 horas antes del pico de liberación, la concentración de LH incrementa y, sobre todo, se presenta una sincronía en cuanto al tiempo de aparición del pico de liberación de la hormona, contrario a lo que ocurre con los animales testigo, en donde se aprecian variaciones tanto en la cantidad de LH liberada, como en el tiempo de aparición del pico hormonal. La estimulación de la amígdala basolateral, por otra parte, provoca el retraso en la aparición del pico hormonal y la disminución de los niveles de LH en el plasma (Carrillo y col, 1977).

Estos resultados indican que dentro de la amígdala, se pueden encontrar núcleos con funciones opuestas respecto a la liberación de las gonadotropinas y, por otra parte, que el efecto de la estimulación de la amígdala medial depende del estado funcional del eje amígdalo-hipotálamo-hipófisis durante las diferentes horas y días del ciclo estral de la rata.

MÉTODO GENERAL

Se utilizaron ratas hembras vírgenes de tres meses de edad de la cepa CII-ZV obtenidas del bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la UNAM. Los animales fueron colocados en grupos de 6 en cajas de acrílico. Durante todo el experimento estuvieron en cuartos con ciclos de luz oscuridad de 14-10 horas iniciando el periodo de luz a las 05:00 horas y con acceso libre al agua y al alimento.

Diariamente se les hicieron frotis vaginales entre las 10:00 y las 12:00 horas para registrar el día del ciclo estral en el que se encontraban. Una vez obtenidos los frotis se tiñeron con la técnica de hematoxilina-eosina y se observaron con la ayuda de un microscopio de luz. Aquellos frotis vaginales en donde se encontraron células basófilas con núcleos perfectamente identificables se registraron como obtenidos en el día del proestro; los frotis en donde se observaron escamas se les clasificó como del día del estro; los frotis con clara presencia de leucocitos fueron identificados como de los días del diestro 1 y diestro 2 consecutivamente.

Los animales sometidos a la lesión y al implante de electrodos fueron anestesiados con pentobarbital sódico (Anestosal, Smith Kline Norden de Mexico) con una dosis de 35 mg/Kg por vía intraperitoneal. Colocados en un aparato estereotáxico con el sujetador de los incisivos levantado 5 mm del plano horizontal tomando como referencia la línea interaural según lo indica el atlas de Pellegrino y colaboradores (1979). Una vez colocado el animal, se cortó la piel y se puso al descubierto el cráneo. Tomando como referencia el punto bregma (unión de las suturas temporoparietal y medial) se obtuvieron las siguientes coordenadas: para la amígdala medial anteroposterior (AP) 0.0 mm, lateral (L) 3.5 mm y vertical (V) 9.3 mm. Para la estria terminalis AP 0.0 mm, L 2.4 mm y V 4.2 mm. Para el implante de electrodos en POA-AHA AP 1.0 mm, L 1.0 mm y V 8.4 mm.

Se practicaron los trépanos correspondientes a cada una de las coordenadas AP y L y se introdujo un electrodo de lesión o de registro. En el primer caso el electrodo fue concéntrico de acero inoxidable con aislante a todo lo largo excepto en la punta (0.5 mm) que

se introdujo hasta la coordenada V correspondiente. El electrodo se conectó a un emisor de radiofrecuencia, el cual provocó un incremento de la temperatura en la punta en forma inmediata. Las lesiones se produjeron con un calentamiento de 60-70 °C durante 2 segundos.

El electrodo de registro consistió de dos alambres trenzados de acero inoxidable aislados excepto en las puntas. Previo a la introducción al cerebro se les midió la impedancia y sólo se ocuparon aquellos que registraban entre 40 y 50 KW. En cada rata se introdujeron un par de electrodos de la misma impedancia a cada lado de POA-AHA. Una vez colocados en su sitio, los electrodos se unieron a un conector, el cual se sujetó con acrílico al cráneo del animal.

Después de la cirugía, todos los animales fueron regresados a sus cajas en el bioterio. Se esperó un periodo postoperatorio de una semana, tiempo en el cual solo se obtuvieron los frotis vaginales. Una vez terminado el experimento correspondiente se sacrificaron a los animales por decapitación y se autopsiaron para obtener los oviductos y hacer el conteo de los ovocitos liberados con la ayuda de un microscopio estereoscópico.

También se extrajeron los cerebros y se depositaron en frascos individuales con formol al 10 % para su fijación. Posteriormente se hicieron cortes de 60 mm con el microtomo de congelación. Los cortes seriados se montaron en portaobjetos y se tiñeron con la técnica de Nissl (violeta de cresilo). Se determinó el sitio de la lesión o del implante de los electrodos de registro y sólo aquellos animales con lesión o implante localizados en el sitio de estudio fueron contados en el trabajo.

Para los estudios del contenido de catecolaminas, sitios de union y actividad de la CAT, se hizo el siguiente procedimiento: Las ratas fueron sacrificadas por decapitación entre las 12 y 14 horas en los cuatro días del ciclo estral. Se obtuvieron los cerebros y se realizaron las disecciones para obtener POA-AHA desde la parte ventral. Se separaron los lados izquierdos y derechos de POA-AHA de cada animal en cada uno de los días del ciclo estral y se colocaron en forma individual en tubos conteniendo ácido perclórico (para el estudio del contenido de catecolaminas), buffer de fosfatos (para el estudio de la actividad de la CAT) o

en paquetes de 8 mg de tejido izquierdo o derecho de cada día del ciclo estral y almacenados en congelación a -70°C en buffer tris (para el estudio de receptores).

El procedimiento para el estudio de unión para los receptores muscarínicos fue el siguiente:

- El tejido hipotalámico fue congelado y almacenado en buffer tris-HCl 25 mM, MgCl_2 5 mM, EDTA 1mM, NaCl 100mM a pH 7.5.
- Al iniciar el estudio el tejido se homogenizó con buffer frío (tris-HCl 20 mM a pH 7.5, enriquecido con sacarosa, al 0.25 M)
- Las muestras fueron concentradas en el mismo buffer y almacenadas en tubos de plástico en volúmenes de 5 ml a -70°C . La concentración final del tejido fue 0.6 g/15ml.
- Se tomaron 2 alícuotas de 100ml por región y se realizó una dilución 1:100 para la determinación de proteínas por el método de Lowry.
- Los ensayos de binding se realizaron con suspensiones de membranas de 0.4 mg de proteína. Fueron incubados en buffer de fosfatos monobásico ($\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, 44 mM a pH 7.7) a 30°C durante 30 minutos. A cada tubo se le añadió $^3\text{H-N}$ - metilescopolamina, con una actividad específica de 78.9 Ci/nmol en un rango de concentración de 0.039 a 4 nM.
- La unión inespecífica fue determinada con la adición de 100 ml de atropina 4 mM. El volumen final de cada tubo fue 1000 ml
- Después de la incubación, el contenido de cada tubo fue filtrado utilizando filtros Whatman WF/B de vidrio de 2.4 cm de diámetro en el "Cell Harvester" (Brandel M-2412). Los filtros fueron lavados 3 veces con buffer de fosfatos monobásico pH 7.7. Posteriormente estos filtros fueron colocados en viales con 5 ml de líquido de centelleo (1l tolueno, 0.1 gr POPOP, 5 g PPO), para determinar la cantidad de marca radiactiva con el contador de centelleo.

El análisis estadístico para cada uno de los experimentos se expondrá en forma particular posteriormente.

RESULTADOS

EXPERIMENTO 1: ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRAFICA DE POA-AHA

ARTICULO EN PREPARACIÓN

**THE EEG ASYMMETRY ON THE PREOPTIC-ANTERIOR HYPOTHALAMIC
AREA IS RELATED WITH THE BODY POSTURAL POSITION IN RATS**

M.A. Sánchez¹, J. Manjarrez², M.E. Cruz¹, R. Alvarado², and R. Domínguez¹.

¹ Unidad de Investigaciones en Biología de la Reproducción. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Secretaría de Salud.

Supported by DGAPA, grant IN210893, CONACYT grant IN1719, and PUIS

**Correspondence: R. Domínguez, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza,
Universidad Nacional Autónoma de México, A.P. 9-020, C.P. 15000, México D.F.**

INTRODUCCION

There is evidence showing a relationship between cerebral functional asymmetry and behavioral asymmetry (6, 29). It is known that left- and right-paw rats have differences in the distribution of monoamines in some cerebral structures (3), and the reinforcement in paw use lead to chemical (37) and morphological changes (18) in different contralateral areas. In addition, the normal rotation behavior is modulated by the asymmetry in the dopamine content (17) and the cerebral organization (22). The direction of this turn in the adult can be predicted from birth, because a well-defined asymmetry in the body postural direction is present in neonates (30).

Hemispheric asymmetries in the electroencephalographic (EEG) activity has been shown in humans and experimental animals. In the brain, the expression of such differences depends on the task used in the experiment (11,21,27), the cerebral regions analyzed (9,13), the functional state (1,15), age (5,24), and handedness (16). During human ontogeny, the asymmetry in the pattern of EEG changes because of lateralized variations of autonomic nervous function (35), differences in the development rate of the left and right hemispheres (33). In the rat, the EEG pattern also changes during the estrous cycle probably influenced by steroid hormones (32).

We have previously shown the existence of asymmetry on the cholinergic system of the Preoptic-Anterior Hypothalamic Area (POA-AHA) regulating ovulation (7), on the choline acetyltransferase activity (31), and the positive-feedback effects of estradiol related to ovulation (8). Because the asymmetry in these mechanisms changes during the estrous cycle, we suggested that the functional state of POA-AHA is modified by hormonal levels.

Based on previous evidence, it was decided to study whether the EEG activity in both sides of POA-AHA changes during the estrous cycle.

MATERIALS AND METHODS

Adult female rats of CII-ZV strain maintained under light-controlled conditions (light on from 05:00 to 19:00 h) with food and water ad libitum were used. Under pentobarbital anaesthesia (15 mg/Kg) chronic stainless-steel electrodes with the same impedance (50 kW) were implanted on both sides of POA-AHA according with the stereotaxic atlas coordinates of Pellegrino et al. (28). When the animals were anesthetized and placed on the stereotaxic apparatus, the postural displacement of the body was recorded. After the surgery the animals were allowed to recover in individual home-cages. One week later, daily vaginal smears were taken and only rats with at least two consecutive 4-day cycles were used. Beginning at 09:00, 13:00, 17:00 and 21:00 h of each day of the estrous cycle, the EEG was recorded during 10 min in three rats with monopolar and in seven rats with bipolar electrodes, with the aid of a Grass Polygraph and stored in a Hewlett-Packard Recorder. Thereafter, the power, amplitude and coherence of the EEGs were analyzed with the Rhythm Program (Stellate System).

The results were analyzed by multivariate analysis of variance (MANOVA) followed by Tuckey test.

RESULTS

The EEG activity on POA-AHA recorded with monopolar electrodes did not show differences during the estrous cycle, nor between the right and left sides of POA-AHA.

Because the absolute activity of the power and amplitude on the delta, theta, alpha, and beta rhythms of the EEG showed paralell changes when bipolar electrodes were used, here we present only the results of the absolute activity of the amplitude.

No differences in the pattern of delta, theta, alpha, and beta rhythms related to the hours and days of estrous cycle were observed. In four rats we found more EEG- activity in

the right side of POA-AHA than the left one, and three rats had the contrary pattern. A positive correlation between the direction of body position adopted by the animal in the anesthetized state and the side of POA-AHA with more EEG activity was observed.

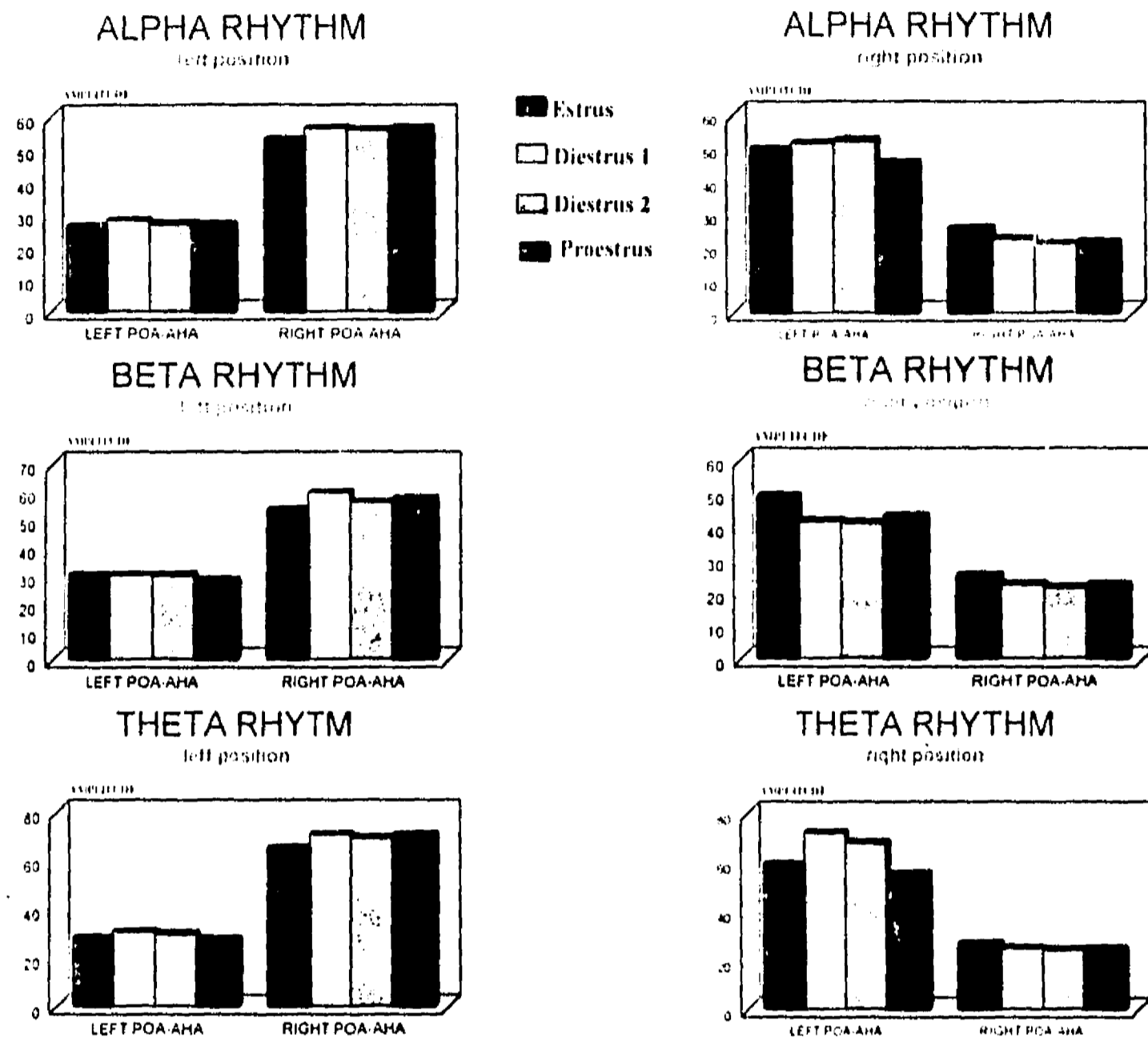


Figure 1. Absolute amplitude of the alpha, beta and theta rhythms in the POA-AHA of rats with the position of the body to the left side and to the right side.

The mean amplitude for alpha, beta and theta rhythms did not show significant differences throughout the estrous cycle. Taken together the results obtained in the left and right side of the POA-AHA region show that the amplitude was always higher in the right side (N=112. alpha 41.38 ± 2.0 vs. 36.63 ± 1.5 , $p < 0.06$; beta 42.21 ± 2.0 vs. 35.71 ± 1.4 , $p < 0.01$; theta 50.16 ± 2.0 vs. 43.08 ± 2.0 , $p = 0.05$).

Figure 1 represents the means of absolute amplitude by the left and right POA-AHA, according with the body position adopted by the anaesthetized animals. The activity for

alpha, beta and theta EEG-rhythms was always higher on the opposite side of the hypothalamus to the position of the body: i.e. when the rats moved their body to the left side, the amplitude recorded in the left side of POA-AHA was lower than in the right side and vice versa.

DISCUSSION

Present results show that: 1) the EEG activity in both sides of POA-AHA is asymmetric, 2) the asymmetry is present in the POA-AHA (bipolar recorder) but not in surrounding areas from POA-AHA to superficial cortical areas (monopolar recorder), 3) the asymmetric activity did not show significant variation during the hours recorded nor during the estrous cycle, 4) the direction of asymmetry has a positive correlation with a lateralized behavior measured as the direction of body position adopted by the anaesthetized animal.

Several studies have shown asymmetries in EEG activity in human hemispheres in normal (34), neurologic (20,23), and psychiatric (2,19) persons. Galin and Ornstein (14) demonstrated EEG asymmetry in the human cerebral hemispheres related with verbal ability task. They showed that alpha rhythm decreased in the left hemisphere during the test, which suggests that this side increased its arousal state. On the other hand, a relationship between increased spatial-task difficulty and relative right-hemisphere alpha rhythm decrement has been found (11). The EEG activity seems to be related with dominant hemispheres measured by its participation in the intellectual task and the motor control of the hands. Major EEG coherence levels have been observed in dominant hemispheres in left-handed and right-handed subjects (4). The difference in the alpha rhythm activity between both hemispheres can be related with handedness too, for example, less alpha rhythm in the left hemisphere in right-handed subjects and the contrary in left-handed subjects has been described (12). To take into account the alpha rhythm, our results can be interpreted as more activity in the left

side of POA-AHA in the animals with right turn of the body and more activity in the right side in the left gyrus one.

Electric asymmetry found in POA-AHA is not necessarily related with motor control expressed by the lateralization in the body position when the animal is anaesthetized, but this behavior can be a consequence of a general asymmetry of the brain. Bernéaud et al (3) reported asymmetry in the hypothalamic-catecholamine content and cerebral cortex correlated with bias-handed mice, but asymmetrical differences in the striate was not found.

There are different index of behavioral asymmetry related with neurochemical (3), anatomic (36) and functional (26) imbalance in the brain, for instance, the rotation behavior is a reflex of the striatal-dopaminergic system asymmetry (17). Greater values of the correlation of the EEG symmetrical hemispheres are obtained in the right-handed healthy subjects than in the left-handed ones (38). The asymmetric posture of the body in the rat is observed since the early states of neonatal development, and the direction is mantained in the adult animal (10,29). We suppose that the behavior asymmetry index reported here could be related with lateralizing behavior in the neonatal rats and the direction of the rotation in adults, however, this has not been evaluated.

REFERENCES

1. Armitage, R.; Hoffman, R.; Loewy, D.; Moffitt, A.. Variation in period-analyzed EEG asymmetry in REM and NREM sleep. *Psychobiol.* 26: 329-336; 1989.
2. Berger-Gross, P.; Bruder, G.E.; Quitkin, F.; Goetz, R.. Auditory laterality in depression: relation to circadian patterns and EEG sleep. *Biol. Psychiatry.* 20:611-622; 1985
3. Bernéaud, P.; LeMoal, M.; Neveu, P.J. Asymmetric distribution of brain monoamines in left- and right-handed mice. *Brain Res.* 520: 317-321; 1991.
4. Boldyreva, G.N.; Zhavoronkova, L.A. Interhemispheric asymmetry of EEG coherence as reflection of different functional states of the human brain. *Biomed. Sci.* 2: 266-270; 1991.
5. Challamel, M.J.; Isnard, H.; Brunon, A.M.; Reval, M. Transitory EEG asymmetry at the start of quiet sleep in the newborn infants: 75 cases. *Rev. electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* 14:17-23; 1984.
6. Collins, R.L. On the inheritance of direction and degree of asymmetry. In: Glick, S.D., ed. *Cerebral lateralization in nonhuman species.* New York. Academic Press, 1985: 41-71.
7. Cruz, M.E.; Jaramillo, L.P.; Domínguez, R. Asymmetric ovulatory response induced by a unilateral implant of atropine in the anterior hypothalamus of the cyclic rat. *J.Endocrin.* 123; 437-439; 1989
8. Cruz, M.E.; Castro, J.; Domínguez, R. A comparative analysis of the neuroendocrine mechanisms regulating ovulation, affected by a unilateral implant of atropine in the preoptic-anterior hypothalamic area, in intact and hemiovariectomized adult rats. *J.Endocrin.* 133; 205-210; 1991.
9. Davidson, R.J. EEG measures of cerebral asymmetry: conceptual and methodological issues. *Int. J. Neurosci.* 39; 71-89; 1988.
10. Denenberg, V.A.; Rosen, G.D.; Hofman, M.; Gall, J.; Stocker, J.; Yutzey, D.A. Neonatal postural asymmetry and sex differences in the rat. *Dev. Brain Res.* 2: 417-419; 1982.
11. Earle, J.B. Task difficulty and EEG alpha asymmetry an amplitude and frequency analysis. *Neuropsychobiol.* 20; 95-112; 1988.
12. Efimova, I.V.; Titaeva, M.A.; Uvarova, L.G. Interhemispheric asymmetry of EEG frequency bands and its variation in normal individuals depending on lateralization of the dominant hand. *Hum. Physiol.* 10; 223-231; 1984.
13. Fox, N.A. If it's not left, it's right. *Electroencephalograph asymmetry and the development of emotion.* *Am. Psychol.* 46; 863-872; 1991.
14. Galin, D.; Ornstein, R. Lateral specialization of cognitive mode: An EEG study. *Psychophysiology* 9; 412-418; 1972.
15. Garaev, M.A.; Liubimov, N.N. Asymmetry of the electroencephalographic manifestations of REM and slow-wave sleep in the cat. *Zh. Vyssh. Nerv. Delat.* 37; 428-438; 1987.
16. Glass, A.; Butler, S.R.; Carter, J.C. Hemispheric asymmetry of EEG alpha activation: effects of gender and familial handedness. *Biol. Psychol.* 19; 169-187; 1984.

17. Glick, S.D.; Shapiro, R.M. Functional and neurochemical mechanisms of cerebral lateralization in rats. In: Glick, S.D. ed. Cerebral lateralization in nonhuman species. New York: Academic Press; 1985: 157-183.
18. Greenough, W.T.; Larson, J.R.; Withers, G.S. Effects of unilateral and bilateral training in a reaching task on dendritic branching of neurons in the rat motor-sensory forelimb cortex. *Behav. Neural. Biol.* 44: 301-314: 1985.
19. Gruzeher, J.H.; Jutai, J.W.; Connolly, J.F.; Hirsch, S.R. Cerebral asymmetries and stimulus intensity relationships in EEG spectra of VEB in unmedicated schizophrenic patients: relationships with active and withdrawn syndromes. *Int. J. Psychophysiol.* 1: 227-240.
20. Hertzog, A.G. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 43; 1907-1910: 1993
21. Kniazeva, M.G. The interhemispheric asymmetry of the EEG alpha rhythm during cognitive activities with different rates of success. *Fiziol. Cheloveka.* 17; 50-60: 1991.
22. LaHoste, G.J.; Morméde, P.; Rivet, J.M.; LeMoal, M. New evidence for distinct patterns of brain organization in rats, differentiated on the basis of inherent laterality. *Brain Res.* 474; 296-308: 1988.
23. Leneman, M.E.; Asconape, J.J.; Penry, J.K. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 35; 302-306: 1994.
24. Ljamin, O.I. Establishment of interhemispheric EEG asymmetry during slow-wave sleep during the ontogeny of *Callorhinus ursinus*. *Zh. Vyssh. Nerv. Delat.* 37; 157-159: 1987.
25. Moore, W.H. Jr. Hemispheric alpha asymmetries and behavioral responses of aphasic and normal subject for the recall and recognition of active passive, and negative sentences. *Brain. Lang.* 29; 286-300: 1986.
26. Neubauer, A.; Schuler, G.; Pfurtscheller, G. Lateral eye movements as an indication of hemispheric preference: an EEG validation study. *Int. J. Psychophysiol.* 6; 177-184: 1988.
27. Papanicolaou, A.C.; Loring, D.W.; Deutsch, G.; Eisenberg, H.M. Task-related EEG asymmetries: a comparison of alpha blocking and beta enhancement. *Int. J. Neurosci.* 30; 81-85: 1986.
28. Pellegrino, L.J.; Pellegrino, A.S.; Cushman, A.J. A stereotaxic atlas of the rat brain. 2nd. ed. New York. Plenum Press 29. Robinson, T.; Becker, J.B. The rotational behavior model: asymmetry in the effects of unilateral 6-OHDA lesions of the substantia nigra in rats. *Brain Res.* 264; 127-131: 1983.
30. Ross, D.A.; Glick, S.D.; Meibach, R.C. Sexually dimorphic brain and behavioral asymmetries in the neonatal rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 78; 1958-1961:1981.
31. Sánchez, M.A.; Lopez-Garcia, J.C.; Cruz, M.E.; Tapia, R.; Dominguez, R. Asymmetrical changes in the choline acetyltransferase activity in the preoptic anterior hypothalamic area during the oestrous cycle of the rat. *NeuroReport* 5: 433-434: 1994.
32. Solis-Ortiz, S.; Ramos, J., Arce, C.; Guevara, N.A.; Corsi-Cabrera, M. EEG Oscillations during menstrual cycle. *Inst. J.Neurosci.* 76; 279-292: 1994

33. Tharcher, R.W.; Walker, R.A.; Giudice, S. Human cerebral hemispheres develop at different rates and ages. *Science* 236; 1110-1113: 1987.
34. Tucker, D.M.; Dawson, S.L. Asymmetric EEG changes as method actors generated emotions. *Biol Psychol.* 19; 63-75: 1984.
35. Werntz, D.A.; Bickford, R.G.; Bloom, F.E.; Shannahoff-Khalsa, D.S. Alternating cerebral hemispheric activity and the lateralization of autonomic nervous function. *Hum. Neurobiol.* 2; 39-43: 1983.
36. Witelson, S.F.; Goldsmith, C.H. The relationship of hand preference to anatomy of the corpus callosum in men. *Brain Res.* 545; 175-182: 1991.
37. Yamamoto, B.K.; Freed, C.R. The trained circling rat: a model for inducing unilateral caudate dopamine metabolism. *Nature (London).* 298; 467-468: 1982.
38. Zhavoronkova, L.A.; Boldyreva, G.M.; Dobrokhotova, T.A. Dependence of the organization of human brain electrical activity on hemispheric dominance. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat.* 38; 620-626: 1988.

EXPERIMENTO 2: CONTENIDO DE CATECOLAMINAS EN POA-AHA

INTRODUCCIÓN

Aunque muchos de los datos que se han reportado en relación a la participación de las catecolaminas en la regulación de la secreción de gonadotropinas son controversiales, se sugiere que la norepinefrina hipotalámica actúa en forma excitadora sobre la neurona GnRHérgica y provoca la liberación de GnRH en la tarde del proestro, mientras que la dopamina presenta el efecto contrario (Molnar y Barraclough, 1994).

Las observaciones hechas por Mohankumar y colaboradores (1994) sobre la concentración de catecolaminas en el área preóptica durante el ciclo estral, indican que la liberación de norepinefrina incrementa durante la tarde del proestro, coincidiendo con el pico de LH, y el nivel más alto de liberación se alcanza a las 18:00 hrs. En el caso de la liberación de dopamina, ésta decrece gradualmente en el proestro hasta llegar a su nivel más bajo a las 20:00 hrs del mismo día.

Por otra parte, Domínguez y colaboradores (1987) mostraron que el sistema noradrenérgico y dopaminérgico tienen diferentes grados de participación en los mecanismos relacionados con la regulación de la ovulación durante el ciclo estral. Estos autores sugirieron la posibilidad de que el sistema noradrenérgico del hipotálamo puede tener un papel más importante en el proceso de la ovulación en el día del proestro, mientras que el sistema dopaminérgico lo tendría en los primeros días del ciclo estral.

Por otra parte, el grupo de Domínguez ha mostrado que diferentes aspectos funcionales de POA-AHA relacionados con la ovulación de la rata presentan asimetría. Se tienen evidencias que permiten sugerir que algunas de estas asimetrías funcionales muestran cambios durante el ciclo estral.

OBJETIVOS

En este estudio se exploró la posible asimetría en el contenido de catecolaminas en ambos lados de POA-AHA durante el ciclo estral de la rata.

RESULTADOS

En la gráfica 1 se muestra el contenido de norepinefrina, dopamina y serotonina en POA-AHA durante los cuatro días del ciclo estral de la rata. Como se puede apreciar, sólo el contenido de dopamina varía durante el ciclo, presentándose mayor concentración en el día del diestro 1 y menor concentración en el día del proestro ($p < 0.02$ prueba de t). La concentración de norepinefrina y serotonina no presentan variaciones significativas durante el ciclo estral.

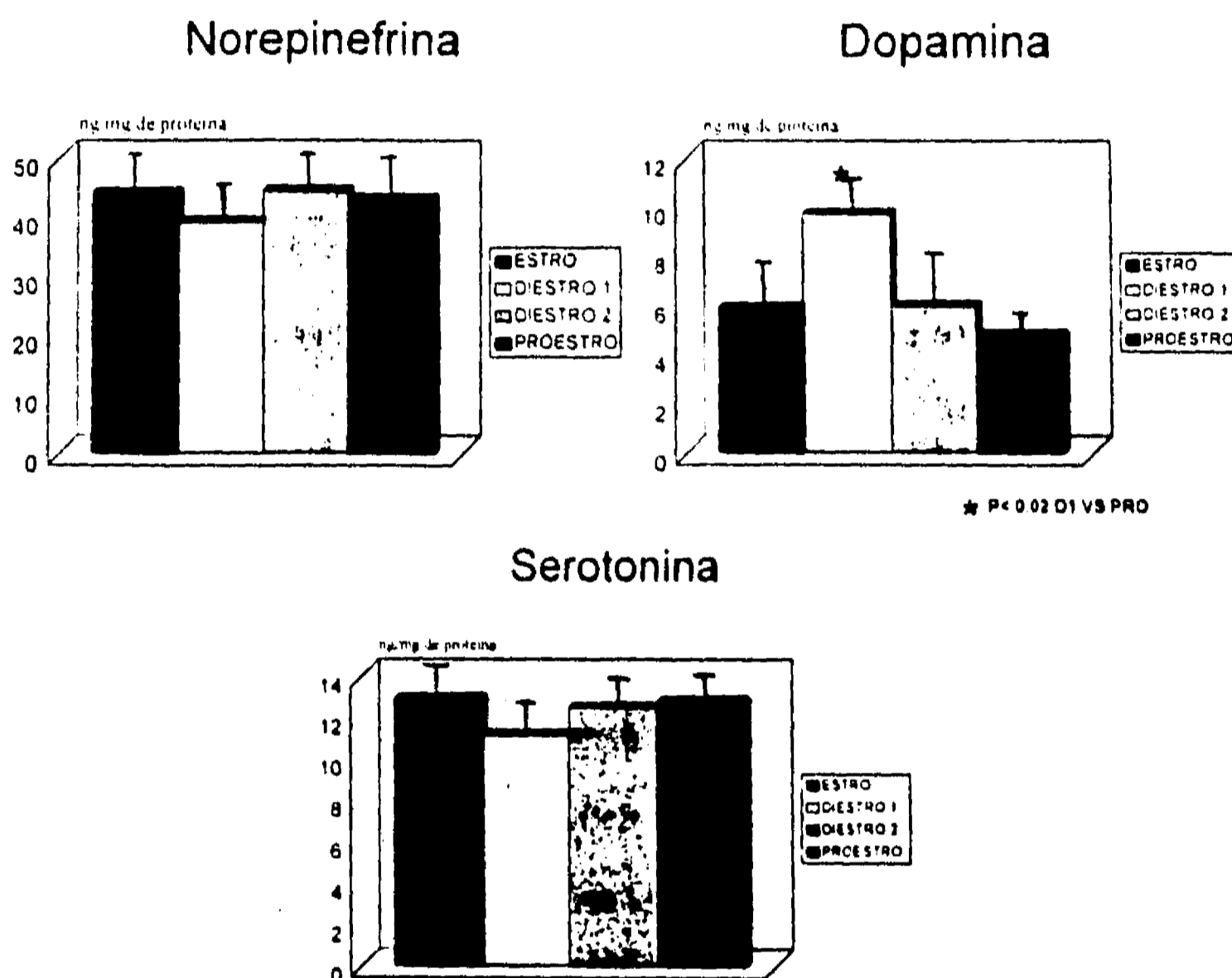


Figura 1. Contenido de catecolaminas (ng/mg de proteína) en POA-AHA durante el ciclo estral de la rata. Estro $n=12$, Diestro 1 $n=12$, Diestro 2 $n=11$ y Proestro $n=11$.

Si comparamos los resultados obtenidos entre el lado izquierdo y derecho de POA-AHA en los cuatro días del ciclo estral (figura 2) apreciamos que en la norepinefrina, la concentración en ambos lados no presentan cambios significativos a lo largo del ciclo estral. En la dopamina se encontró una diferencia significativa entre ambos lados de POA-AHA en el día del estro, presentándose mayor concentración en el lado izquierdo ($p < 0.01$ en prueba de

t). En los otros días del ciclo no se observaron diferencias significativas. En el caso de la serotonina no hubo diferencias significativas en ningún día del ciclo estral.

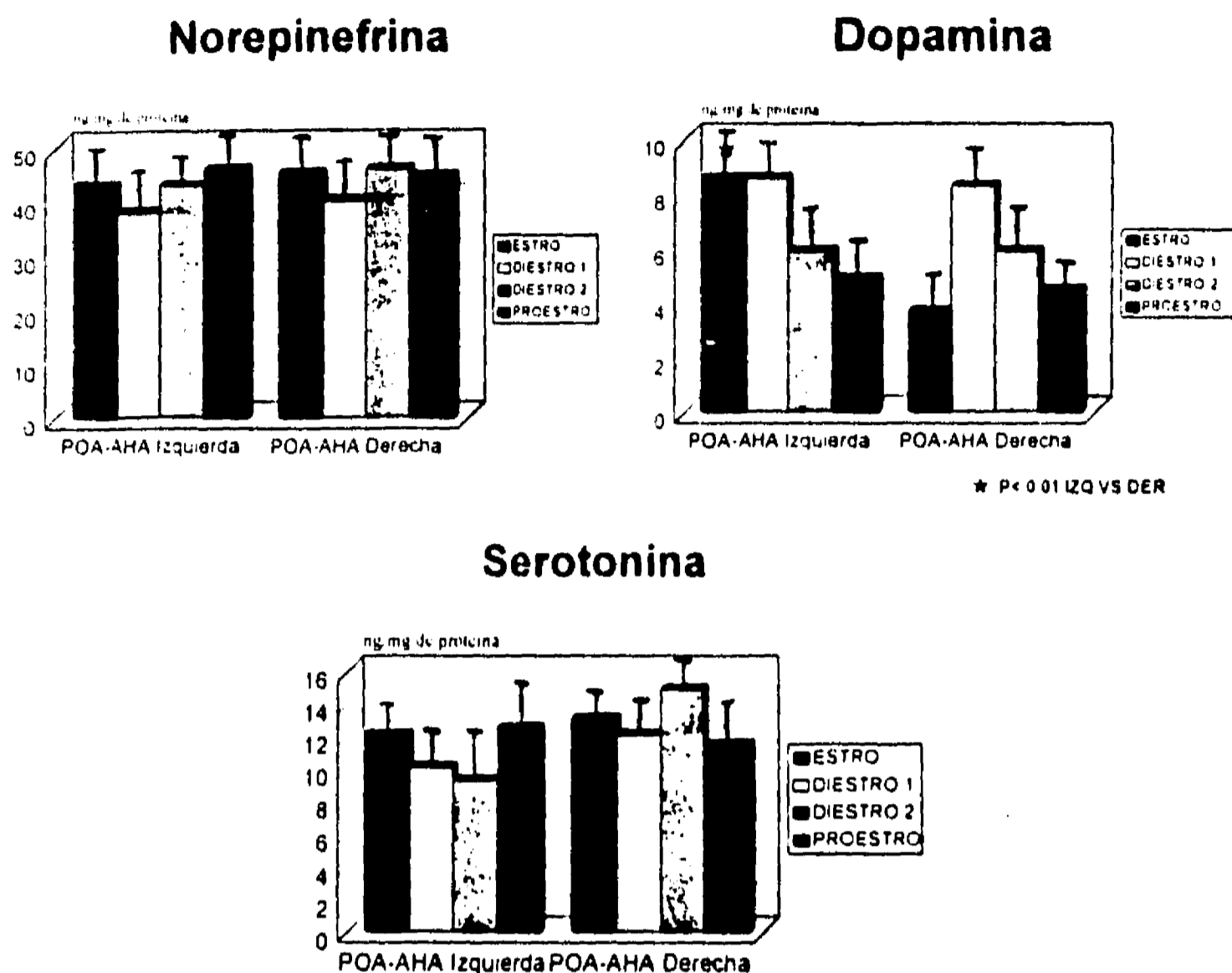


Figura 2. Contenido de catecolaminas (ng/mg de proteína) en el lado izquierdo y derecho de POA-AHA durante el ciclo estral de la rata. Estro n=12, Diestro 1 n=12, Diestro 2 n= 11 y Proestro n=11.

Al analizar los datos separando los grupos con torsión del cuerpo hacia la izquierda y hacia la derecha (ver artículo anterior), encontramos asimetrías en el contenido de los neurotransmisores en POA-AHA que dependieron del día del ciclo estral. Se encontró mayor concentración de norepinefrina en el lado izquierdo de POA-AHA en el día del estro y mayor en el lado derecho de los demás días en aquellos animales con torsión del cuerpo hacia la izquierda. La diferencia asimétrica sólo fue significativa en el día del proestro ($p < 0.002$ en prueba de t). En las ratas con torsión del cuerpo hacia la derecha se observó un patrón invertido, esto es, una mayor concentración en el lado derecho en el estro y una mayor concentración en el lado izquierdo en los demás días. Sólo hubo diferencia significativa en el diestro 1 ($p < 0.02$ en prueba de t) (Fig. 3A)

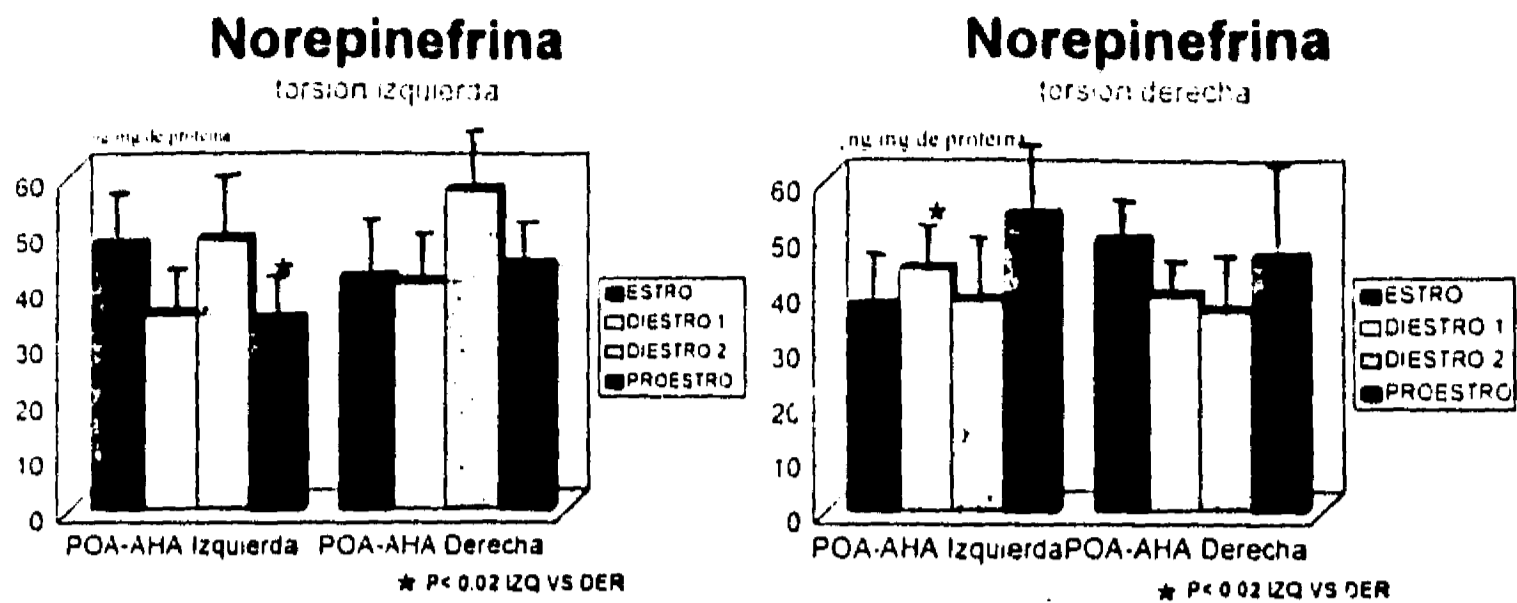


Figura 3a. Contenido de Norepinefrina (ng/mg de proteína) en ambos lados de POA-AHA durante el ciclo estral, en los animales con torsión del cuerpo hacia la izquierda y a la derecha. Estro n=12, Diestro 1 n=12, Diestro 2 n=11 y Proestro n=11.

Las ratas con torsión del cuerpo hacia la izquierda presentaron diferencias significativas en el contenido de dopamina entre ambos lados de POA-AHA en el estro y diestro 1. En ambos días el lado izquierdo presentó mayor contenido del neurotransmisor ($p < 0.02$ en prueba de t). En los animales con torsión del cuerpo hacia la derecha se encontró una mayor concentración en el lado izquierdo en el estro, diestro 2 y proestro, mientras que en el diestro 1, la mayor concentración del neurotransmisor se presentó en el lado derecho. Sólo hubo diferencias significativas en el diestro 1 ($p < 0.05$ en prueba de t) (Fig 3B).

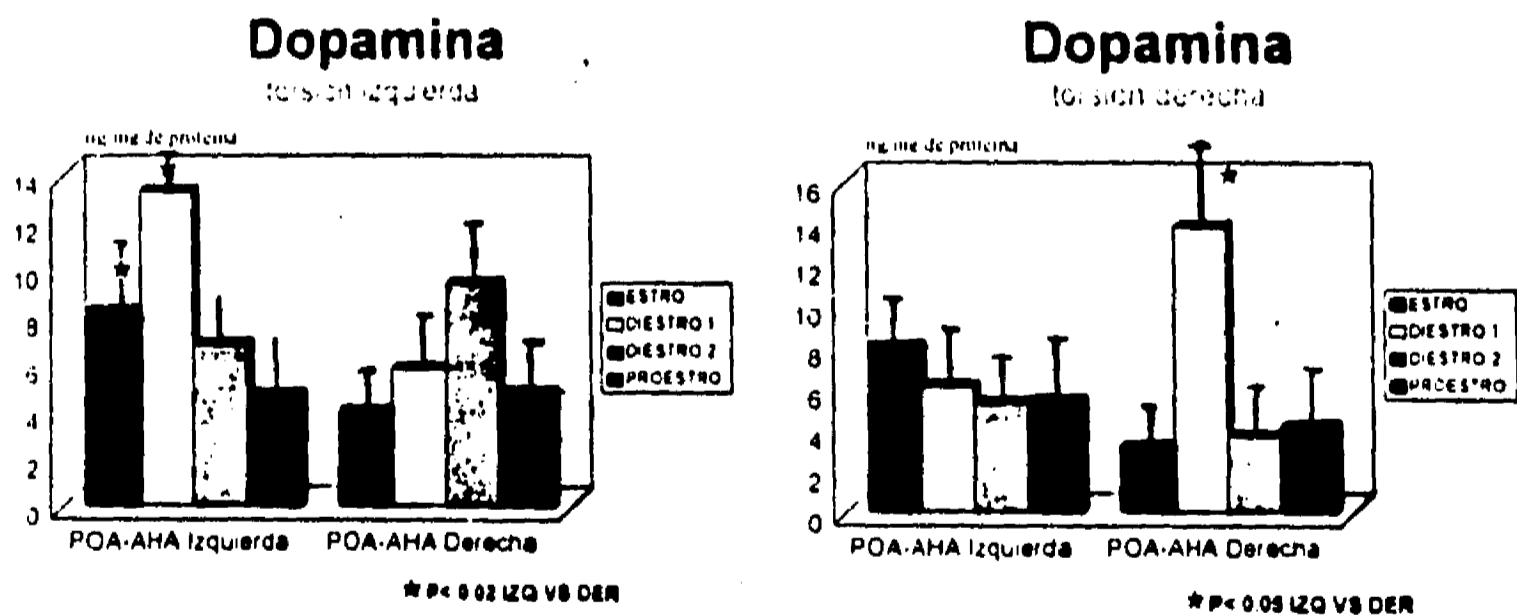


Figura 3b. Contenido de Dopamina (ng/mg de proteína) en ambos lados de POA-AHA durante el ciclo estral, en los animales con torsión del cuerpo hacia la izquierda y a la derecha. Estro n=12, Diestro 1 n=12, Diestro 2 n=11 y Proestro n=11.

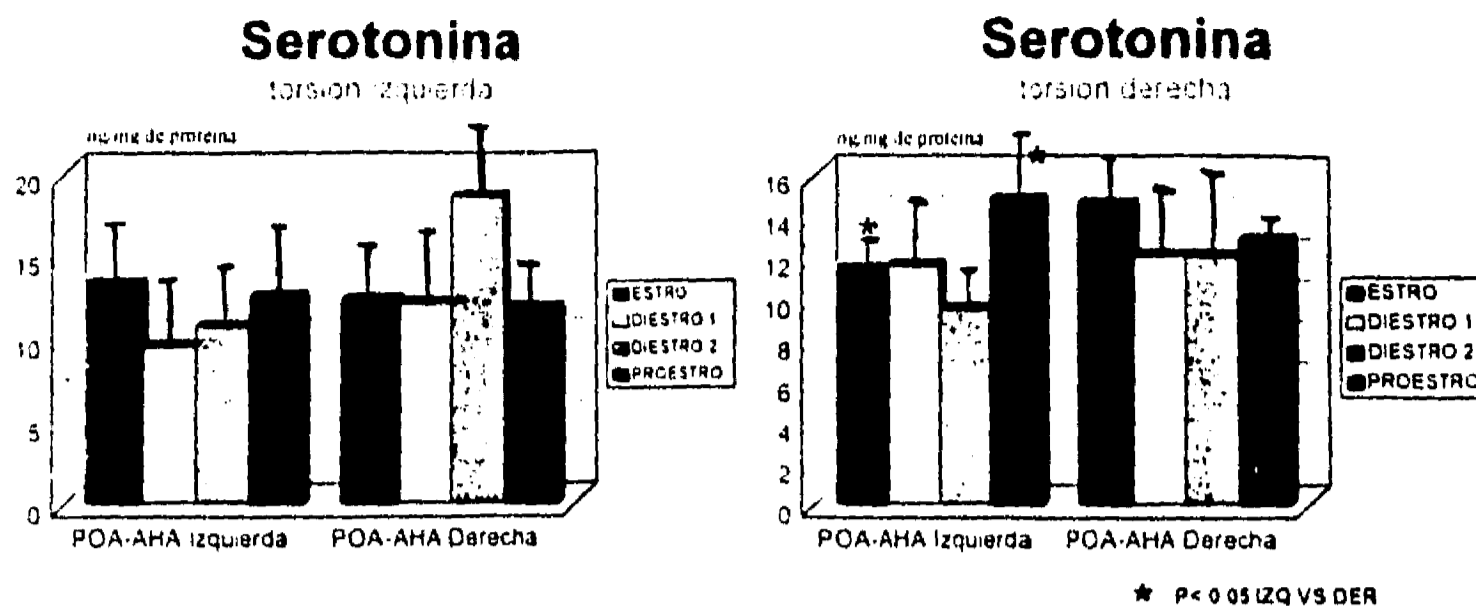


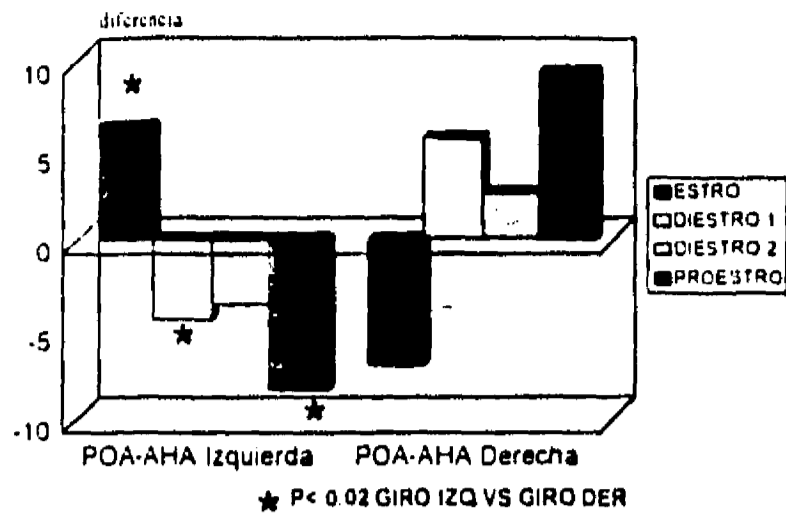
Figura 3a. Contenido de Serotonina (ng/mg de proteína) en ambos lados de POA-AHA durante el ciclo estral, en los animales con torsión del cuerpo hacia la izquierda y a la derecha. Estro n=12, Diestro 1 n=12, Diestro 2 n= 11 y Proestro n=11.

El análisis de las diferencias entre el lado izquierdo y derecho de cada rata, obtenido por la resta del contenido del lado izquierdo-contenido del lado derecho nos mostró los siguientes resultados (el signo positivo indican mayor contenido del neurotransmisor en el lado izquierdo y el signo negativo mayor contenido en el lado derecho):

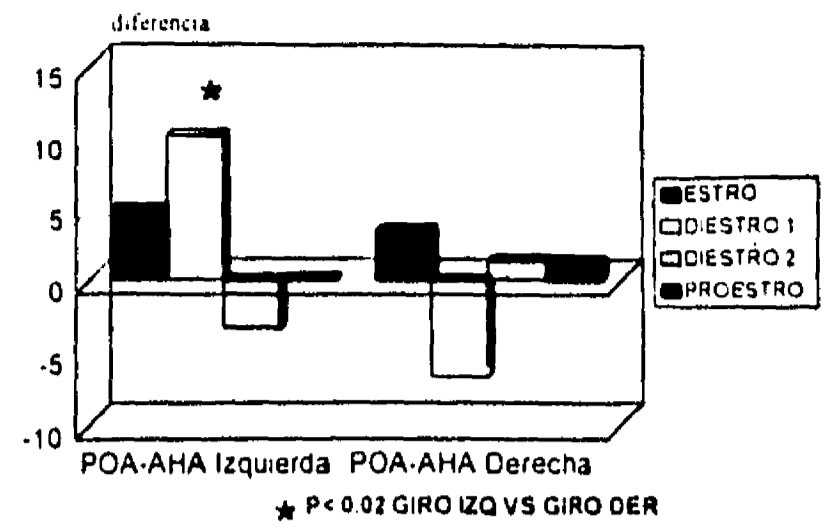
Existe una correlación inversa entre los grupos con torsión del cuerpo hacia la izquierda y hacia la derecha. En el primero de estos, la diferencia en el contenido de norepinefrina entre ambos lados de POA-AHA durante el estro favorece al lado izquierdo, mientras que en los demás días del ciclo las diferencias favorecen al lado derecho. En los animales con torsión del cuerpo hacia la derecha ocurrió exactamente lo contrario. La comparación entre ambos grupos nos dio diferencias significativas en el estro ($p < 0.05$), diestro 1 ($p < 0.05$) y proestro ($p < 0.02$)

Las diferencias promedio en la concentración de dopamina fue significativa en el día del diestro 1 ($p < 0.01$) entre los animales con torsión del cuerpo hacia la derecha e izquierda; mientras que en la serotonina se observó una diferencia significativa en el día del estro entre ambos grupos de animales ($p < 0.02$). (Fig 4).

Norepinefrina



Dopamina



Serotonina

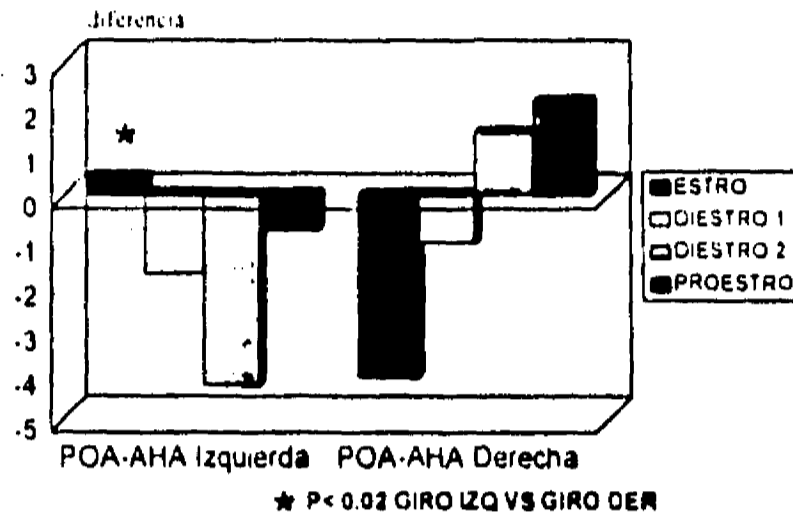


Figura 4. Promedio de las diferencias en el contenido de catecolaminas del lado izquierdo y derecho de POA-AHA durante el ciclo estral. El signo positivo indica mayor contenido en el lado izquierdo y el signo negativo mayor contenido en el lado derecho. Figura 3a. Contenido de Norepinefrina (ng/mg de proteína) en ambos lados de POA-AHA durante el ciclo estral, en los animales con torsión del cuerpo hacia la izquierda y a la derecha. Estro n=12, Diestro 1 n=12, Diestro 2 n= 11 y Proestro n=11.

EXPERIMENTO 3: ACTIVIDAD DE LA CAT EN POA-AHA

ARTICULO PUBLICADO EN NEUROREPORT 5:433-434, 1994

THERE is evidence that the cholinergic system modulates, in a circadian and asymmetric way, the neural activity involved in the regulation of ovulation. In the present study we measured choline acetyltransferase (ChAT) activity during the oestrous cycle in both sides of the preoptic-anterior hypothalamic area (POA-AHA) of the rat. The right side of POA-AHA showed significant changes in ChAT activity during the oestrous cycle. The activity of the enzyme was higher in the right side on the day of oestrous (47.3 ± 3.2 nmol mg⁻¹ protein 1 h⁻¹ vs 25.8 ± 2.4 , $p < 0.05$), whilst on the second day of dioestrous the activity was higher in the left one (30.6 ± 3.4 vs 20.0 ± 1.5). The differences in the activity of ChAT observed support the idea of the existence of asymmetry in the POA-AHA cholinergic system which varies during the oestrous cycle.

Asymmetrical changes in the choline acetyltransferase activity in the preoptic-anterior hypothalamic area during the oestrous cycle of the rat

Marco A. Sánchez,¹
Juan C. López-García,² M. Esther Cruz,¹
Ricardo Tapi and Roberto Domínguez^{1,CA}

¹Laboratorio de Neuroendocrinología, Unidad de Investigación en Biología de la Reproducción, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, ²Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, A.P. 9-020, C.P. 15000, México D.F., México

Key words: Asymmetry; Cholinergic system; Oestrous cycle; Choline acetyltransferase activity

^{CA} Corresponding Author

Introduction

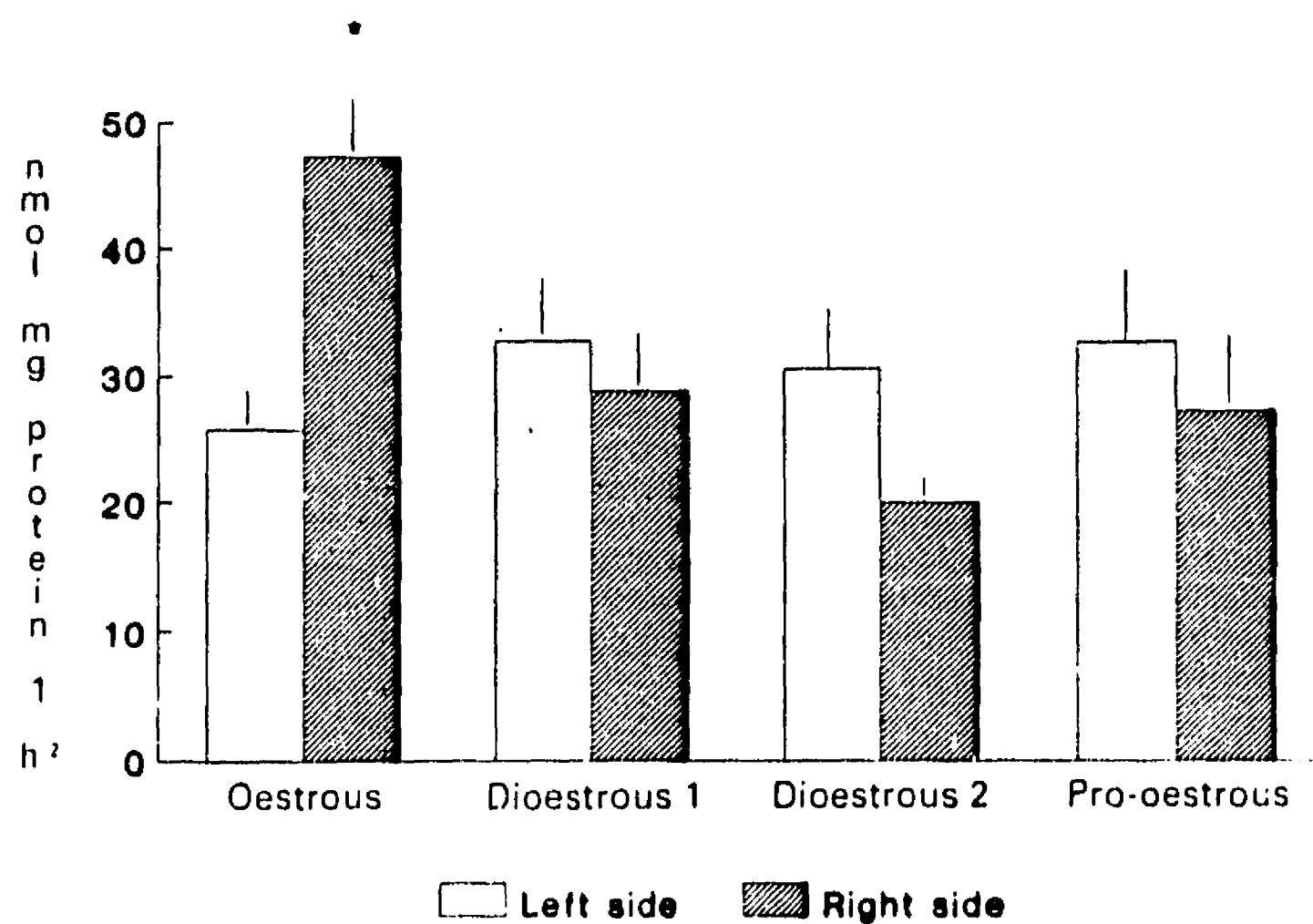
Everett *et al*¹ gave the first evidence that the cholinergic system is involved in the regulation of gonadotrophin secretion related to ovulation. There is evidence that the cholinergic system modulates in a circadian way the neural activity involved in the regulation of ovulation.² By the analysis of the effects of unilateral implants of atropine in the preoptic-anterior hypothalamic area (POA-AHA), we have shown the existence of an asymmetry in the participation of this system in the regulation of ovulation.^{3,4} In brief, the blockade of muscarinic receptors by atropine implant in the right side of POA-AHA on the day of oestrous blocked ovulation, while it had no effect when the implant was done in the left side. When the blockade was performed on the day of dioestrous 1 ovulation was affected by the implant in either side of POA-AHA, while when the animals were treated on the day of dioestrous 2, ovulation was blocked by an implant on the left side.⁵ The administration of oestrogen had a positive-feedback effect on ovulation when the atropine implant was placed in the left side, and was ineffective when it was in the right side.⁴

In order to continue with the study of asymmetrical variations in the activity of the cholinergic system, we measured the activity of choline acetyltransferase (ChAT) during the oestrous cycle in both sides of POA-AHA of the rat.

Materials and Methods

Fifty four female rats of the CII-ZV strain maintained under light-controlled conditions (light on from 05:00 to 19:00 h) with food and water *ad libitum* were used. Daily vaginal smears were taken and only rats with at least two consecutive 4-day cycles were used. Different groups of rats (13-14 animals per group) were sacrificed by decapitation, without anaesthesia, at 13.00 h on each day of the oestrous cycle. The brain was quickly extracted, the hypothalamus dissected, the left and right sides of POA-AHA were separated, homogenized in cold water and ChAT activity was measured using the method previously described.⁶ All the reagents were purchased from Sigma, St Louis, MO, USA, except the radiolabelled acetyl-coenzyme A which was obtained from Amersham, IL, USA. In brief, the homogenates were incubated in a final volume of 300 μ l of a mixture containing NaCl (300 mM), buffer phosphate (41 mM), pH 7.4; eserine sulphate (0.1 mM); ethylene diamine tetraacetic acid (10 mM), choline chloride (10 mM), [³H]acetyl-coenzyme A (100 nCi, 0.2 mM) and Triton X-100 (0.5%). Samples were incubated at 37°C for 15 min and the reactions stopped by dilution with 5 ml of 10 mM sodium phosphate buffer. Subsequently, 2 ml of acetonitrile, containing 10 mg of sodium tetraphenylborate, were added for the extraction of acetylcholine into a toluene-based scintillation mixture. The radioactivity of

FIG. 1. Mean \pm s.e.m. of the choline-acetyltransferase activity in the left and right side of the preoptic-anterior hypothalamic area during the oestrous cycle. * $p < 0.05$ compared with the left side (ANOVA followed by Tukey's test).



the newly synthesized [³H]acetylcholine in toluene was counted by liquid scintillation. Protein was determined by the method of Lowry *et al.*⁶ The results were analysed by a multiple analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's test.

Results

Figure 1 shows the variations in the activity of ChAT in each side of POA-AHA during the oestrous cycle.

Two different asymmetries were observed: (1) Only the right side of POA-AHA showed significant changes in ChAT activity during the oestrous cycle (oestrous 47.3 ± 3.2 nmol mg protein h⁻¹; dioestrous-1 28.9 ± 2.8 ; dioestrous-2 20.0 ± 1.5 ; pro-oestrous 32.6 ± 5.3). In the left side of POA-AHA ChAT activity was 26–32 nmol mg protein h⁻¹ and did not vary significantly during the oestrous cycle. (2) The activity of the enzyme was higher in the right side on the day of oestrous, whilst on the second day of dioestrous the activity was higher on the left side (Fig. 1).

Discussion

These results are in accord with the previously reported susceptibility of the system to atropine, when implantation of atropine in the left side of POA-AHA on the day of oestrous did not affect ovulation, while the implant in the right side inhibited it in all animals. In contrast, on the second day of dioestrous the effect was the opposite, and no effects were observed when the implants were done in the first day of dioestrous or the day of pro-oestrous.¹ A similar pattern occurs in the activity of the enzyme, since significant differences

between the right and left side of POA-AHA were observed in the day of oestrous and dioestrous two, but not in the first day of dioestrous nor during pro-oestrous.

According to Luine *et al.*,⁷ the concentration of ChAT in the preoptic area depends on the presence of oestrogens and the time of exposure to them. The results obtained herein agree with their results since the highest enzyme activity was observed on the day of oestrous and the lowest in the second day of dioestrous.

Conclusion

The differences in the activity of ChAT between the right and left side of POA-AHA, and the sensitivity of the enzyme to oestrogens, agree with previous results showing that oestrogens failed to induce ovulation in rats with an implant of atropine in the right side of the POA-AHA whereas atropine was ineffective in blocking oestrogen action when implanted in the left side.¹

References

- 1 Everett JW, Sawyer CH and Markee JE. *Endocrinology* **44**, 234–250 (1949).
- 2 Dominguez R, Riboni L, Zipitria O *et al.* *J Endocrin* **95**, 175–180 (1981).
- 3 Cruz ME, Jaramillo LP and Dominguez R. *J Endocrin* **123**, 437–439 (1989).
- 4 Cruz ME, Castro J and Dominguez R. *J Endocrin* **133**, 205–210 (1992).
- 5 Lopez Garcia JL, Bermudez Raltoni F and Tapia R. *Brain Res* **523**, 100–104 (1990).
- 6 Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL *et al.* *J Biol Chem* **193**, 265–275 (1951).
- 7 Luine V, Park D, Joh T *et al.* *Brain Res* **191**, 273–277 (1980).

ACKNOWLEDGEMENTS Supported by DGAPA grants ESP 200191 and IN21401 PUIS and CONACYT

Received 12 July 1993;
resubmitted 12 October 1993;
accepted 17 October 1993

EXPERIMENTO 4: RECEPTORES COLINERGICOS EN POA-AHA

INTRODUCCIÓN

Los datos reportados por Cruz y col (1989) permiten sugerir que el funcionamiento del sistema colinérgico de POA-AHA presenta un componente asimétrico que varía durante el ciclo estral. Según los resultados obtenidos, el bloqueo del funcionamiento del sistema colinérgico del lado derecho de POA-AHA durante el estro, disminuye la tasa de animales ovulantes, mientras que el bloqueo en el lado izquierdo no tiene ningún efecto. Esta asimetría funcional se invierte en el día del diestro 2.

Por otra parte, los resultados reportados en el artículo de la página 53 de esta tesis, indican que la actividad de la enzima de síntesis de la acetilcolina es mayor en el lado derecho de POA-AHA durante el estro; lo contrario se puede observar en el diestro 2.

Los datos obtenidos en ambos estudios nos permiten sugerir que la actividad del sistema colinérgico de POA-AHA y su participación en los mecanismos relacionados con la ovulación presentan un patrón asimétrico que cambia durante el ciclo estral.

OBJETIVOS

Para estudiar otro elemento del sistema colinérgico, se decidió medir los sitios de unión de la N-metilescopolamina en ambos lados de POA-AHA durante el ciclo estral.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en este experimento muestran que la cantidad de sitios de unión (B_{max}) para la $[3H]n$ -metilescopolamina en las membranas de tejido obtenido de POA-AHA cambian durante el ciclo estral de la rata.

Durante el estro, la B_{max} del lado derecho fue de 3.9 pmol/mg proteína, mientras que en el lado izquierdo se obtuvo una B_{max} de 4.1 pmol/mg proteína. En el diestro 1 ambos lados de POA-AHA tuvieron 3.3 pmol/mg de proteína. En el diestro 2, el lado izquierdo se mantuvo sin cambios respecto al día del diestro 1; en contraste, en el lado derecho se presentó la disminución de la cantidad de sitios de unión a un valor de 2.5 pmol/mg de proteínas. Durante el proestro, los sitios de unión disminuyeron en ambos lados de POA-AHA, encontrándose en el

lado izquierdo 2.1 pmol/mg de proteína, mientras que en el lado derecho no se pudieron detectar. (Fig 5)

Bmax de la [3H] n-metilescopolamina en POA-AHA

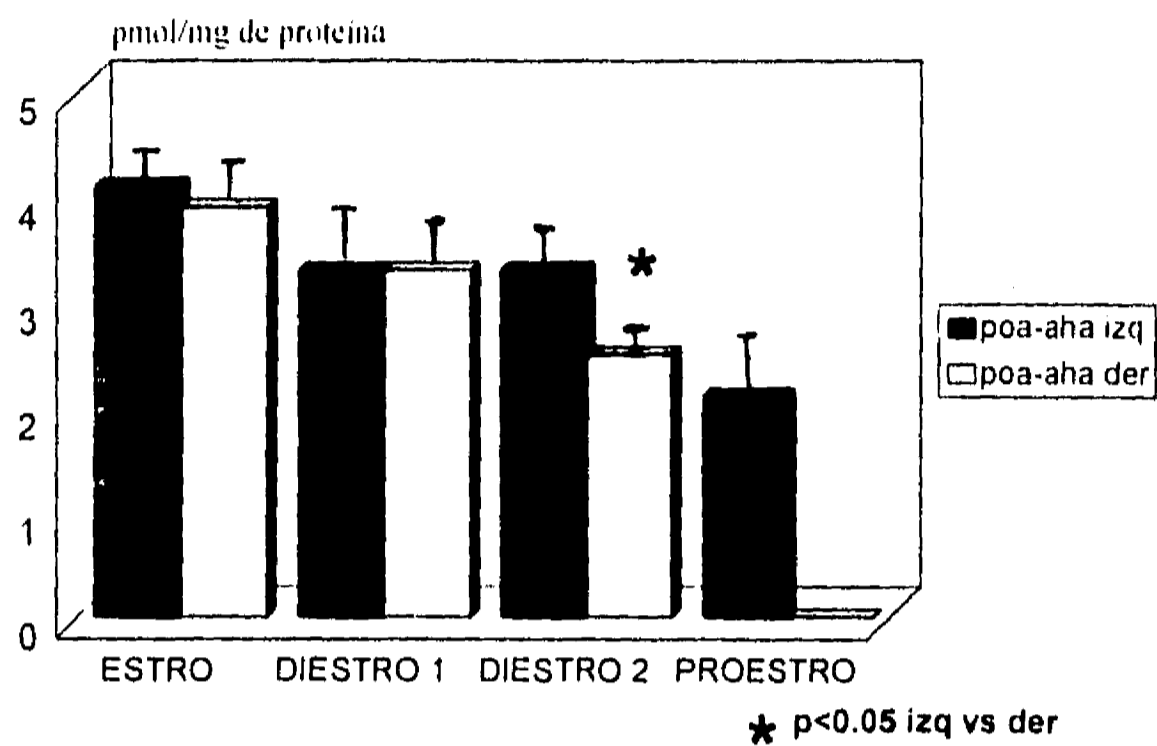


Figura 5.- Unión de la [³H] n-metilescopolamina a membranas celulares extraídas de POA-AHA durante los cuatro días del ciclo estral. Se realizaron tres ensayos con 5 puntos. Cada punto se hizo por triplicado en los ensayos.

EXPERIMENTO 5: LESION UNILATERAL DE LA AMIGDALA Y OVULACION

ARTÍCULO PUBLICACION EN BRAIN RESEARCH BULLETIN



Differential Effects of Unilateral Lesions in the Medial Amygdala on Spontaneous and Induced Ovulation

MARCO A. SANCHEZ¹ AND ROBERTO DOMINGUEZ*Biology of Reproduction Research Unit, FES Zaragoza UNAM, AP 9-020, CP 15000, México DF*

[Received 30 June 1994; Accepted 2 May 1995]

ABSTRACT: The possible existence of asymmetry in the control of ovulation by the medial amygdala was explored. Unilateral lesions of the medial amygdala were performed on each day of the estrous cycle. The estral index diminished in almost all animals with a lesion in the right side of medial amygdala. Lesions of the right medial amygdala, when performed on diestrus-1, resulted in a significant decrease in the number of rats ovulating compared to controls (4/8 vs. 8/8, $p < 0.05$). In ovulating animals a significant reduction in the number of ova shed by the left ovary was found (2.2 ± 0.8 vs. 6.3 ± 0.8 , $p < 0.05$). Lesions of the stria terminalis performed on diestrus-1 did not affect ovulation. In a second experiment, administration of GnRH did not restore ovulation in rats with lesions of the right medial amygdala. However, sequential injections of PMSG-hCG did result in ovulation by all members of a group of lesioned animals. In this last condition a significant decrease in the number of ova shed by the right ovary was found compared to animals in the lesion-only condition (1.5 ± 0.5 vs. 6.0 ± 1.5 , $p < 0.05$). These data suggest that control of ovulation by the medial amygdala is asymmetric and varies during the estrous cycle.

KEY WORDS: Amygdala, Ovulation, Asymmetry.

INTRODUCTION

The amygdala is a limbic structure associated with the regulation of physiological processes including respiration, heart rate, blood pressure, gastric secretion, ovulation, pituitary hormone release, food intake, and sexual behavior [1,6,17,21]. In particular, the corticomedial amygdala has been involved in the regulation of the reproduction process [15]. Stimulation of the medial amygdala induces the lordotic response, whereas lesion decreases it [16] and reduces the percentage of animals ovulating [2]. Cyclic changes in the amygdala's excitatory threshold during the estrous cycle of the rat have been described [22]. The threshold decreases during the morning of proestrus, when estrogen concentration increases in the blood. The threshold change disappears with ovariectomy and increases with estrogen treatment [22]. Also, variations in estradiol binding in the amygdala during the estrous cycle have been observed [21].

It has also been shown that the regulatory mechanism related to ovulation in rats exhibits asymmetry [10,11]. Compensatory hypertrophy of the ovary is blocked if the left, but not the right, hypothalamus is deafferented [18]. In normal female rats, the concentration of gonadotropin releasing hormone (GnRH) in the

right mediobasal hypothalamus is higher than in the left, and hemicastration alters this in a lateralized pattern [11]. These results suggest that the bidirectional communication between the hypothalamus and the ovaries is achieved by an asymmetric neural pathway.

We have previously reported the existence of a functional asymmetry in the preoptic-anterior hypothalamic area (POA-AHA) of the rat. The blockade of muscarinic receptors on the right side of POA-AHA during the day of estrus blocked ovulation. There were no effects when the implant was made on the left side. When the blockade was performed on the day of diestrus-1, ovulation was affected by the implant of atropine on either side of POA-AHA. When the animals were implanted with atropine in the left side of POA-AHA on the day of diestrus-2, ovulation was blocked. No effects were observed when the implant was on the right side of POA-AHA. These results suggest that the functional asymmetry in the POA-AHA changes during the estrous cycle [7,8].

Electrophysiological and morphological evidence suggest the existence of a direct communication between the medial amygdala and the POA-AHA and ventromedial hypothalamic nucleus [3,4,9]. Moreover, a significant increase of gonadotropin release occurs by stimulating the corticomedial amygdala [4,23] and by implanting estradiol and progesterone into this region [14].

To analyze the possible existence of a functional asymmetry in the participation of the medial amygdala on the mechanisms regulating ovulation, we studied the effects of unilateral lesions of the amygdala, performed on each day of estrous cycle, on spontaneous and induced ovulation.

METHODS

General Method

Virgin adult female rats of CII-ZV strain were maintained in a room with controlled light-dark cycles (lights on from 05:00 to 19:00), and food and water available ad lib. Daily vaginal smears were taken, and only rats with two consecutive 4-day estrous cycles were used.

Lesion procedure. The rats were anaesthetized with sodium pentobarbital (Anestosal, Smith Kline Norden de México, México) (35 mg/kg body weight), placed in a stereotaxic apparatus, the skin opened, the skull drilled, and the electrode (0.7 mm diameter) introduced to the left or right side of the medial amygdala.

¹To whom requests for reprints should be addressed.

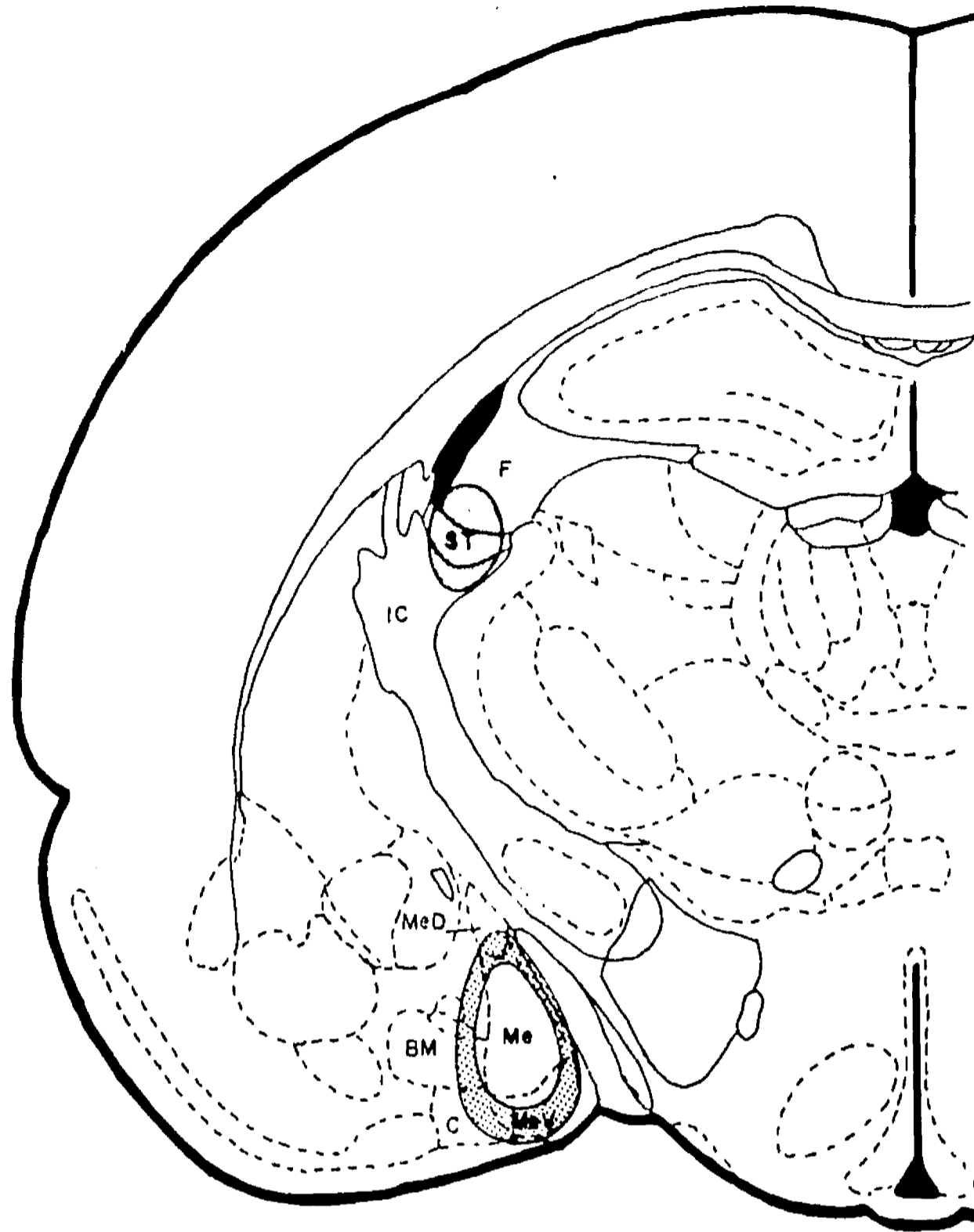


FIG. 1. The locations of small and medium-large lesions on the amygdala. The small lesions include the medial amygdaloid nucleus and portions of the ventral medial amygdaloid nucleus and basomedial amygdaloid nucleus. The medium-large lesions include those nuclei and portions of the dorsal medial amygdaloid nucleus and the cortical amygdaloid nucleus. The lesion in the stria terminalis includes the stria terminalis, portion of the fimbria, and the internal capsule. F = fimbria; St = stria terminalis; I.C. = internal capsule; MeD = dorsal medial amygdaloid nucleus; Me = medial amygdaloid nucleus; BM = basomedial amygdaloid nucleus; MeV = ventral medial amygdaloid nucleus.

dala or the stria terminalis. The parameters used to introduce the electrode into the amygdala were those of the stereotaxic atlas of Pellegrino et al. [20], AP 0.0 mm to bregma; L 3.5 mm to midline, and H: 9.3 to dura. To produce the lesion in the stria terminalis the coordinates were as follows: AP 0.0 mm to bregma; L 2.5 mm to midline, and H: 4.2 mm to dura.

To produce the lesions, an electrode was connected to a radiofrequency lesion maker [Radionics Inc. Burlington, Mass. USA]. Lesions were induced by elevating the temperature of the tip of the electrode to 70°C for 3 s. In a second group of animals [sham-operated] current was not passed through the electrode. An additional group of animals served as nontreated controls. Vaginal smears were continued after lesioning until the appearance of two consecutive 4-day cycles. Animals were sacrificed on the day of estrus after two consecutive cycles.

Vaginal smears data. Between the time of lesioning and the day of sacrifice, the percentage of days each animal exhibited a cornified smear was calculated (estral index).

Autopsy procedure. The animals were killed by decapitation under ether anaesthesia. The oviducts were dissected and the ova counted with the aid of a dissecting microscope. The brain, fixed in 10% formalin, was cut serially at 60 μ m and stained with cresyl violet. The lesions were located with the aid of the stereotaxic atlas of Pellegrino et al. [20]. Those animals with a lesion including other areas of the amygdala or outside it were not included in this report (15 animals)

Statistical analyses. Data on number of ova shed were analyzed by Kruskal-Wallis followed by Mann-Whitney *U* test and estral index by analysis of variance followed by Tukey's test. The results are expressed as means \pm SEM. The percentage of

FALLA DE ORIGEN

TABLE 1
OVULATION RATE (OR), NUMBER OF OVA SHED BY THE LEFT AND RIGHT OVARY OF RATS WITH A LESION IN THE LEFT AND RIGHT MEDIAL AMYGDALA IN EACH DAY OF ESTROUS CYCLE

Group	OR	Number of Ova Shed		Estral Index
		Left Ovary	Right Ovary	
Control	14/14	6.3 ± 0.8	5.2 ± 0.6	25 ± 0
Lesion on estrus				
Left	6/6	5.3 ± 0.8	5.5 ± 1.1	22 ± 1†
Right	5/5	5.2 ± 1.1	5.0 ± 2.6	13 ± 5
Lesion on diestrus 1				
Left	5/5	6.2 ± 0.3	5.2 ± 0.7	20 ± 3
Right	4/8*	2.2 ± 0.8†	6.0 ± 1.5	9 ± 2†
Lesion on diestrus 2				
Left	5/5	6.2 ± 0.6	5.5 ± 1.1	11 ± 3†
Right	5/5	5.2 ± 0.8	5.0 ± 0.7	17 ± 1†
Lesion on proestrus				
Left	5/5	4.8 ± 0.5	6.4 ± 0.5	19 ± 3
Right	4/4	7.7 ± 0.8	2.0 ± 1.4†	14 ± 3†

* *p* < 0.05 vs. control [Fisher's exact probability test].

† *p* < 0.05 vs. control [Kruskal-Wallis followed by Mann-Whitney U test].

animals ovulating (ovulation rate = number of ovulating animals/number of treated ones) was analyzed by the Fisher's exact probability test.

Experiment 1. Effects of a Lesion on the Right or Left Side of the Medial Amygdala or the Stria Terminalis on Number of Animals Ovulating and Number of Ova Shed

To resolve the possible existence of a functional asymmetry in the participation of the medial amygdala on the mechanisms regulating ovulation, and its variations during the estrous cycle, the effects of unilateral lesions of the amygdala, performed on each day of estrous cycle, on spontaneous ovulation were studied. Because the stria terminalis is one of the pathways between the hypothalamus and the amygdala, the effects of its unilateral lesion were also studied. The lesions of medial amygdala were done on each day of the estrous cycle between 11:00 and 15:00 h. Lesions of the stria terminalis were performed at the same time, but only on diestrus-1.

Because there were no differences in the number of animals ovulating and number of ova shed between sham-operated and nontreated control group, the results of both groups were combined to form a single control group.

TABLE 2

OVULATION RATE (OR), NUMBER OF OVA SHED BY THE LEFT AND RIGHT OVARY OF RATS WITH A LESION IN THE LEFT AND RIGHT STRIA TERMINALIS PERFORMED ON DIESTRUS-1

Group	OR	Number of Ova Shed		Estral Index
		Left Ovary	Right Ovary	
Control	14/14	6.3 ± 0.8	5.2 ± 0.6	25 ± 0
Lesion				
On left	7/7	6.7 ± 0.7	5.2 ± 1.0	12 ± 1*
On right	5/7	6.3 ± 0.6	4.8 ± 0.7	13 ± 2*

* *p* < 0.05 vs. control [MANOVA followed by Tukey's test].

The diagram in Figure 1 represents the size and places of the lesions in the amygdala and stria terminalis. Lesions of the right medial amygdala resulted in prolonged periods of diestrus as reflected by decreases in the estral index (Table 1). When performed on diestrus-1, these right-side lesions resulted in a significant decrease in the percentage of animals ovulating and reduced numbers of ova shed by the left ovary among ovulating animals. With lesions performed on the day of proestrus, the numbers of ova shed by the right ovary were reduced compared to controls.

Lesions of the left medial amygdala, when performed on the day of estrus or on diestrus-2, also resulted in periods of prolonged diestrus. There were no significant effects of left-side lesions on either the percentage of animals ovulating or numbers of ova shed.

The unilateral lesion of the stria terminalis made on diestrus-1 induced prolonged periods of diestrus, but the animals recovered their estrous cycle. The number of animals ovulating and number of ova shed were similar to control group (Table 2).

Experiment 2. Effects of GnRH or PMSG-hCG Injection on Number of Animals Ovulating, and Number of Ova Shed in Lesioned Animals

To analyze if the lesion in the amygdala resulting in a diminution in ovulation affected the release of GnRH, the effects of

TABLE 3

OVULATION RATE (OR) AND NUMBER OF OVA SHED BY THE LEFT AND RIGHT OVARY OF LESIONED ANIMALS IN THE RIGHT MEDIAL AMYGDALA ON DIESTRUS DAY 1, INJECTED WITH GnRH OR PMSG-hCG

Group	OR	Number of Ova Shed	
		Left Ovary	Right Ovary
Lesion + GnRH	4/10	3.2 ± 1.1	4.2 ± 0.4
Lesion + PMSG-hCG	4/4	4.0 ± 1.0	1.5 ± 0.5

FALLA DE ORIGEN

the hormone replacement to rats with a unilateral lesion in the amygdala performed on diestrus-1 were analyzed.

GnRH administration. Rats with a lesion of the left or right side of the medial amygdala performed on the day of diestrus-1, 48 h later (on proestrus) were injected with synthetic GnRH [8] (Sigma Chem. Co., St. Louis MO, USA) (3.7 µg/Kg SC) at 13:00 h in the expected day of proestrus; the animals were killed 20 h later. Only 40% of the rats with a lesion in the right amygdala, performed on diestrus-1, ovulated when injected with GnRH during the expected day of proestrus (Table 3).

Induction of ovulation by sequential gonadotropin treatment. To analyze the reactivity of the ovaries to exogenous gonadotropins, rats with a lesion on the right medial amygdala were injected with PMSG (8 IU, SC, Sigma) at 16:00 h on the day of lesion and 48 h later hCG (10 IU SC, Sigma); the rats were sacrificed 20 h after hCG injection.

The sequential injection of PMSG and hCG restored ovulation in rats with a lesion (Table 3). However, the number of ova shed by the right ovary was lower than in animals with a lesion on the right amygdala without gonadotropin treatment [1.5 ± 0.5 vs. 6.0 ± 1.5].

DISCUSSION

It has been shown that the bilateral lesion of the medial amygdala causes a blockade to ovulation in rats [2]. Our data suggest an important role for the right medial amygdala in this regulation of ovulation.

The existence of asymmetry in the neuroendocrine mechanisms regulating the reproduction process has been previously demonstrated [7,11,18]. For instance, it is known that the left ovary releases more ova than the right one. This is probably due to differences in the neural information received by the ovary [5]. LH-RH content in the ventromedial hypothalamus exhibits asymmetry, which can be altered by hemiovariectomy, and the effect on the LH-RH content depends on which ovary was extirpated [10,11]. There is evidence suggesting that only the right side of the POA-AHA participates in the positive feedback of the estrogen on gonadotropin release [8].

It has generally been accepted that the amygdala participates in the mechanisms regulating ovulation through a neuroendocrine mechanism, which includes an increase in the release of gonadotropins through the stimulation of the hypothalamic ventromedial nucleus and medial preoptic area, which is connected by the stria terminalis [19,22].

The functional asymmetry found in this study, however, cannot be explained by the amygdala's regulation of ovulation through this neuroendocrine mechanism, because: (1) the reduction of ovulation was only presented by one ovary (left ovary when the lesion was done during diestrus-1, and right ovary when it was done during proestrus); (2) the administration of GnRH did not restore ovulation; and (3) the ovulatory response to the sequential injection of PMSG and hCG was different by the left and right ovary.

This evidence suggests that the right amygdala participates in the regulation of ovulation through a neural pathway, which modulates the ovarian reactivity to gonadotropins. Such interpretation agrees with Gerendai et al. [12] results. They have shown that compensatory ovarian hypertrophy was significantly reduced following right but not left-sided deafferentation in the medial portion of the temporal lobe, including the corticomedial amygdaloid nucleus. The serum levels of luteinizing hormone decreased significantly regardless of the side of deafferentation, whereas follicle stimulating hormone levels were not modified.

Because the unilateral lesion of the stria terminalis affected the estral index and not ovulation, we suggest that the amygdala

regulates the ovulation process through two different mechanisms: (a) amygdala efferents in the stria terminalis regulate gonadotropin release, and (b) a proposed nonstriatal asymmetrical pathway, yet to be described in detail, regulates the reactivity of the ovaries to gonadotropins. Such neural communication between the amygdala and the ovaries seems to be preferentially contralateral, from the right amygdala to the left ovary, and its role varies depending on the day of the estrous cycle, as it occurs with other regulatory mechanisms [13].

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by PUIS, DGAPA grants ESP-210191, IN 210893, UNAM, and CONACYT, grant IN1719.

REFERENCES

1. Beaulieu, S.; DiPaolo, T.; Barden, N. Control of ACTH secretion by the central nucleus of the amygdala: Implication of serotonergic system and its relevance to the glucocorticoid delayed negative feedback mechanism. *Neuroendocrinol.* 44:217-254; 1986.
2. Bagga, N.; China, G. S.; Mohan Kumar, V.; Singh, B. Cholinergic activation of medial preoptic area by amygdala for ovulation in rat. *Physiol. Behav.* 32:45-48; 1984.
3. Carrer, H. F.; Whitmoyer, D. L.; Sawyer, Ch. Effects of hippocampal and amygdaloid stimulation on the firing of preoptic neurons in the proestrus female rat. *Brain Res.* 142:363-367; 1978.
4. Carrillo, A. J.; Rabii, J.; Carrer, H. F.; Sawyer, Ch. Modulation of the proestrus surge of luteinizing hormone by electrochemical stimulation of the amygdala and hippocampus in the anaesthetized rat. *Brain Res.* 128:81-92; 1977.
5. Chavez, R.; Cruz, M. E.; Dominguez, R. Differences in the ovulation rate of the right or left ovary in unilaterally ovariectomized rats. Effects of ipsi- and contralateral vagus nerves on the remained ovary. *J. Endocrinol.* 113:397-401; 1987.
6. Chozick, B. S. The behavioral effects of lesions of the amygdala: A review. *Int. J. Neurosci.* 29:205-221; 1986.
7. Cruz, M. E.; Jaramillo, L. P.; Dominguez, R. Asymmetric ovulatory response induced by a unilateral implant of atropine in the anterior hypothalamus of the cyclic rat. *J. Endocrinol.* 123:437-439; 1989.
8. Cruz, M. E.; Castro, J.; Dominguez, R. A comparative analysis of the neuroendocrine mechanisms regulating ovulation, affected by a unilateral implant of atropine in the preoptic-anterior hypothalamic area, in intact and hemiovariectomized adult rats. *J. Endocrinol.* 133:205-210; 1991.
9. Fenske, M.; Ellendorff, F.; Wuttke, W. Response of medial preoptic neurons to electrical stimulation of the mediobasal hypothalamus, amygdala and mesencephalon in normal and serotonin or catecholamine deprived female rats. *Exp. Brain Res.* 22:495-507; 1975.
10. Gerendai, I. Laterality in the neuroendocrine system. In: Ottoson, D., ed. *Duality and unity of the brain.* London: Plenum Press, 1987:17-28.
11. Gerendai, I.; Ratsztejn, W.; Marchetti, B.; Scapagnini, V. LH-RH contents changes in the medio basal hypothalamus after unilateral ovariectomy. In: *Neuroendocrinology: Biological and clinical aspects.* Proceedings of the Serono Symposia Vol 19. New York: Academic Press; 1979:97-102.
12. Gerendai, I.; Csaba, Z.; Voko, Z.; Csernus, V. Effect of unilateral deafferentation in the medial portion of the temporal lobe on the hypophyseal-ovarian axis in rats: An age-dependent lateralized control mechanism. *Brain Res.* 619:173-179; 1993.
13. Kalimullina, L. B. The reaction of neurons of the amygdaloid complex in the dynamic of the estrous cycle. *Neurosci. Behav. Physiol.* 20:344-348; 1990.
14. Kalra, P. S.; McCann, S. M. The stimulatory effects on gonadotropin release of implants of estradiol or progesterone in certain sites in the central nervous system. *Neuroendocrinol.* 19:289-302; 1978.
15. Leliman, M. N.; Winous, S. S.; Powers, J. B. Medial nucleus of the amygdala mediates chemosensory control of male hamster sexual behavior. *Science* 210:557-559; 1980.

16. Masco, D. H.; Carrer, H. F. Sexual receptivity in female rats after lesion or stimulation in different amygdaloid nuclei. *Physiol. Behav.* 24:1073-1080; 1980.
17. Mogenson, G. J.; Calaresu, F. R. Cardiovascular response to electrical stimulation of the amygdala in the rat. *Exp. Neurol.* 39:166-180; 1973.
18. Nance, D. M.; White, J. P.; Moger, W. H. Neural regulation of the ovary: Evidence for hypothalamic asymmetry in endocrine control. *Brain Res. Bull.* 10:353-355; 1983.
19. Palkovits, M.; Zaborzky, L. Neural connections of the hypothalamus. In: Morgane, P. J.; Panksepp J., eds. *Handbook of the hypothalamus: I. Anatomy of the hypothalamus*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1979:379-510.
20. Pellegrino, L. J.; Pellegrino, A. S.; Cushman, A. J. *A stereotaxic atlas of the rat brain*. 2nd ed. New York: Plenum Press.
21. Sawyre, C. H. Function of the amygdala related to the feedback actions of gonadal steroid hormones. In: B. E. Eleftheriou, ed. *The neurobiology of amygdala*. New York: Plenum Publishing Corporation; 1970:745-762.
22. Teresawa, E.; Timiras, P. S. Electrophysiological study of the limbic system in the rat at onset of puberty. *Am. J. Physiol.* 215:1462-1467; 1968.
23. Velasco, M. E.; Taleisnik, S. Release of gonadotropine induced by amygdaloid stimulation in the rat. *Endocrinol.* 19:289-302; 1969.

**EXPERIMENTO 6: ACTIVIDAD DE LA CAT EN POA-AHA Y SU MODULACION POR LA
AMIGDALA**

INTRODUCCIÓN

En diversos estudios se ha mostrado que la amígdala modula la actividad de POA-AHA y existe una relación entre la actividad de la amígdala y la liberación de LH (Perkin y col, 1977; Terasawa y Timiras, 1968; Velasco y Taleisnik, 1969; Bagga y col, 1984). Los datos del artículo de la página 59 de esta tesis muestran que la amígdala presenta asimetría funcional relacionada con la ovulación que varía durante el ciclo estral. Por otra parte, de acuerdo al artículo de la página 53 de esta tesis, la actividad de la CAT en POA-AHA presenta un patron asimétrico que varía durante el ciclo estral.

OBJETIVOS

Con estas evidencias se planeó el último experimento con el fin determinar si la asimetría encontrada en POA-AHA puede ser modulada por la manipulación de la amígdala medial.

Se midió la actividad de la CAT (nmol/mg de proteína/h) en ambos lados de POA-AHA (tal como se describe en el artículo 3 de esta tesis) a las 24, 48 y 72 horas después de haber lesionado unilateralmente a la amígdala medial durante el diestro 1.

RESULTADOS

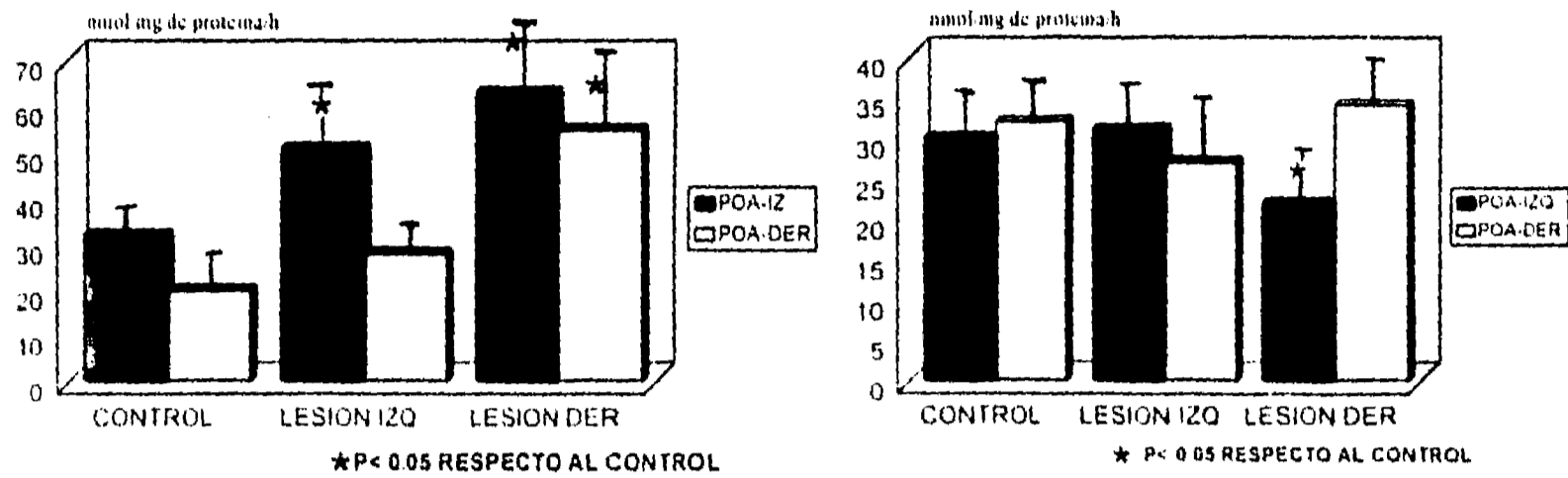
Los resultados que se muestran en la figura 6, indican que la lesión derecha provoca el aumento de la actividad de la CAT en ambos lados de POA-AHA ($P < 0.05$). Este incremento es significativo en el lado derecho comparándolo con el control, mientras que la lesión izquierda sólo provoca cambios significativos de la actividad de la enzima en el lado ipsilateral, respecto a lo encontrado en el control ($p < 0.05$).

48 horas después de la lesión de la amígdala derecha, se aprecia el aumento de la actividad de la CAT en el lado ipsilateral. Este incremento es significativamente diferente respecto al control y da, como consecuencia, la aparición de una diferencia asimétrica en la actividad de la enzima entre ambos lados de POA-AHA. En contraste, la lesión de la amígdala izquierda no altera la actividad de la CAT en ninguno de los lados.

Después de 72 horas de la lesión unilateral de la amígdala, no se aprecian cambios significativos en la actividad de la CAT respecto al control.

24 hrs. después de la lesión

48 hrs después de la lesión



72 hrs después de la lesión

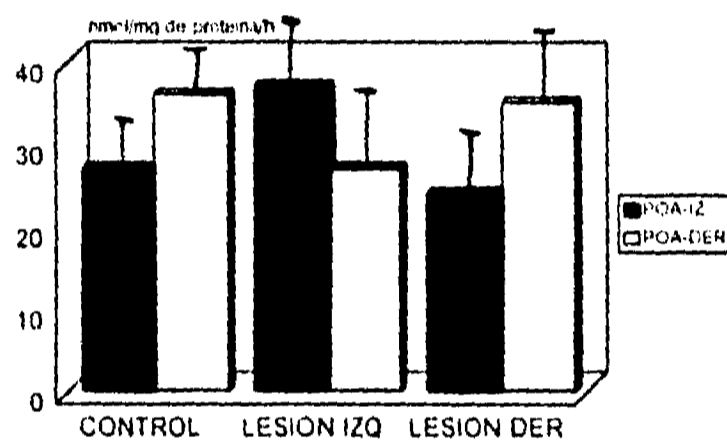


Figura 6.- Actividad de la enzima acetilcolintransferasa de ambos lados de POA-AHA después de 24, 48 y 72 horas de la lesión unilateral de la amígdala medial. El control a las 24 horas es del diestro 2 (n=6); el control a las 48 horas es del proestro (n=6); el control a las 72 horas es del estro (n=7). Grupo experimental a las 24 horas (n=8); a las 48 horas (n=8) y a las 72 horas (n=8).

DISCUSIÓN GENERAL

Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferentes formas en las que se puede expresar el funcionamiento asimétrico de estructuras cerebrales relacionadas con la biología reproductiva de la rata hembra. Las diferencias entre el lado izquierdo y derecho encontradas en las áreas preóptica-hipotalámica anterior y en la amígdala medial aportan nuevas evidencias que indican que la regulación neuroendócrina de la reproducción tiene un componente asimétrico.

I Asimetría en POA-AHA y conducta lateralizada

Catecolaminas y ovulación

La variación en la liberación de catecolaminas y en su participación en el proceso de la ovulación puede estar modulado por los cambios en los niveles de concentración de estrógenos que se dan durante el ciclo estral. En este sentido, se sabe que el 17- β -estradiol decrecienta la concentración de dopamina en el hipotálamo (Jones y Naftolin, 1990), por inhibición de la actividad de la tirosina hidroxilasa (Beattie y col, 1972). Se ha observado que esta modulación que se da durante el ciclo estral, provoca disminución en el contenido del neurotransmisor a su nivel más bajo en el proestro. Efectos similares se han encontrado en el sistema portal-hipofisario, en donde se ha visto una modulación inhibitoria en la liberación de dopamina y disminución de los sitios de unión para [3 H] spiperona (agonista dopaminérgico) en la hipófisis anterior por la acción de los estrógenos (Pilotte y col, 1984)

Los datos obtenidos en este trabajo parecen coincidir con el comportamiento que se observa usualmente con el sistema dopaminérgico a nivel hipotalámico, en donde se ha encontrado que durante el proestro decrece la liberación y la concentración de dopamina así

como la actividad de la enzima de síntesis; en nuestro caso, observamos una menor concentración de dopamina (sin diferenciar entre el lado izquierdo y derecho) en el proestro (4.3 ng/mg proteína) respecto a los otros días; y un pico máximo en el diestro 1 (8.4 ng/mg proteína) ($p < 0.01$ en prueba de t proestro vs. diestro 1). Esto último podría apoyar la sugerencia de Domínguez y colaboradores (1987) en el sentido de que la dopamina puede tener un papel más importante en los procesos neuroendócrinos relacionados con la ovulación al inicio del ciclo estral.

En el caso de la norepinefrina, los datos que obtuvimos en el proestro no coinciden con lo reportado por el grupo de Mahankumar, sin embargo esto puede deberse a que las observaciones las realizamos siempre a las 13:00 horas, mientras que lo que reporta este autor es que el incremento del neurotransmisor inicia en la tarde del proestro y llega a su máximo hasta las 18:00 hrs. Además, debemos considerar que el contenido de catecolaminas en POA-AHA tan sólo es un indicador que nos sugiere cierta actividad del sistema de neurotransmisión, pero no la medida de la actividad en sí. Para determinar con mayor precisión el grado de participación de las catecolaminas en un proceso y zona cerebral determinados, es necesario definir el estado funcional del sistema en su conjunto, desde la actividad de la enzima de síntesis, el metabolismo y liberación del neurotransmisor, hasta el sistema de recepción, en cada uno de los días del ciclo estral.

Asimetría en el contenido de catecolaminas en POA-AHA

Cuando los datos de este trabajo fueron analizados haciendo la comparación entre el lado izquierdo y derecho de POA-AHA, se notó que la concentración de dopamina en el día del

estrogeno fue significativamente mayor en el lado izquierdo que en el derecho ($p < 0.01$ en prueba de t correlacionada). Aun no se ha explorado la posible relación entre la asimetría en este sistema de neurotransmisión y los mecanismos que regulan la ovulación de la rata, pero es posible que esta asimetría esté relacionada con las observaciones que se han hecho en el sistema colinérgico, en donde se muestra que el lado derecho de POA-AHA participa preferentemente en los mecanismos relacionados con la ovulación (Cruz y col, 1989) y en donde se ha encontrado una mayor actividad de la enzima de síntesis de la acetilcolina (Sánchez y col, 1994). En este sentido, la menor concentración de dopamina en el lado derecho podría traducirse en un menor grado de inhibición sobre los mecanismos responsables de la liberación de GnRH, siendo esto un elemento más para apoyar la idea de que en el día del estro, el lado derecho de POA-AHA tiene un predominio sobre este proceso de modulación neuroendócrina (ver más adelante, en la sección del análisis de la actividad colinérgica). Es posible que en el hipotálamo exista una interacción de dopamina y acetilcolina, tal como se presenta en otras zonas cerebrales, en donde se sabe que la dopamina suprime la actividad neuronal dependiente de la acción de la acetilcolina (Yang y col, 1990).

La menor concentración de dopamina en el lado derecho también podría estar relacionada con la menor cantidad de GnRH en el hipotálamo, encontrado por Gerendal y colaboradores (1979). Desafortunadamente en este estudio los autores no mencionan en qué día del ciclo estral se hizo la medición, además de que sólo se midió el contenido de GnRH del hipotálamo mediobasal.

Por otra parte, la asimetría encontrada en el contenido de dopamina en el día del estro, nos permite sugerir que existe un desbalance en la actividad del sistema

dopaminérgico que explicaría los resultados encontrados por Becker y colaboradores (1982). Los autores observaron que en las ratas hembra, la mayor conducta de giro ocasionada por la administración de anfetamina se da en el día del estro respecto a los otros días, a pesar de que la concentración del fármaco es la misma en los cuatro días del ciclo. Esto nos permite sugerir que en el estro existe una asimetría intrínseca en la actividad del sistema dopaminérgico, en especial en el contenido del neurotransmisor y en el sistema de recepción, lo que daría como resultado la potenciación de una conducta asimétrica (conducta de giro).

Relación entre la asimetría neuroquímica en POA-AHA y una conducta lateralizada

Al separar los datos que obtuvimos en este estudio en dos grupos, tomando en cuenta la dirección de la torsión del cuerpo (izquierda o derecha), encontramos asimetrías en el contenido de las catecolaminas, que dependieron del ciclo estral y la dirección de la torsión del cuerpo.

Barnéoud y colaboradores (1990) demostraron que existen asimetrías en el contenido y metabolismo de las catecolaminas en diferentes zonas del cerebro de ratones y que estas asimetrías dependen de si los animales son zurdos o diestros. Los autores encontraron que, sólo en los animales zurdos, la concentración de dopamina es mayor en el lado derecho del hipotálamo anterior, mientras que la concentración de norepinefrina y serotonina no mostraron asimetrías.

La mayor cantidad de dopamina en el lado derecho encontrada por el grupo de Barnéoud, difiere de lo encontrado en el presente estudio, en donde observamos que la

asimetría presente en los animales con torsión del cuerpo hacia la izquierda o derecha son debido a la mayor concentración de dopamina en el lado izquierdo de POA-AHA durante el día del estro (gráfica 3). Esto reafirma la idea de que las asimetrías funcionales encontradas en modelos de estudio conductuales (Glick y col, 1983) inmunológicos (Neveu y col, 1991) morfológicos (Diamond y col 1981) endócrinos (Sandhu y col 1986) y neuroquímicos (Bakalkin y col, 1984) son opuestas en la hembra respecto al macho.

Las asimetrías encontradas en la concentración de catecolaminas en POA-AHA no parecen tener relación con la actividad motora que se presenta en forma asimétrica, tal como sucede con las observaciones de Barnéoud y su grupo (1990), quienes inclusive no observaron asimetrías en el contenido de dopamina en el estriado, el cual está relacionado con el control motor. Tampoco en el estudio realizado por Schwarting y colaboradores (1987) se encontró una relación entre las asimetrías en el contenido y metabolismo de las catecolaminas en el estriado y la pata usada preferentemente por el animal.

Por último, el análisis de las diferencias entre el lado izquierdo y derecho de cada rata, mostró una clara relación entre la dirección de la torsión del cuerpo que presenta la rata y los cambios en la asimetría del contenido de norepinefrina de POA-AHA (figura 4). No existen elementos suficientes para definir si esta asimetría neuroquímica depende directamente de la conducta mostrada por el animal o viceversa. En este sentido, se describe que la asimetría conductual que se presenta en forma natural está asociada a un desbalance entre la actividad del sistema nigroestriatal del lado izquierdo y derecho (Zimmerberg y col, 1974). Se ha mostrado que el contenido de dopamina es significativamente mayor en el estriado contralateral a la dirección en la que la rata se desplaza

preferentemente en un laberinto en T. También se ha observado que la asimetría neuroquímica puede ser modificada según la experiencia o el entrenamiento del animal, esto es, los animales entrenados a ocupar una de sus patas presentan cambios neuroquímicos (Krivonek y Buresova, 1972), metabólicos (Yamamoto y Freed, 1982) y neuroplásticos (Greenough y col, 1985), especialmente en el lado contralateral a la pata con más uso. Los estudios anteriores confirman la idea de que la relación entre asimetría conductual y asimetría neuroquímica encontrada en la rata es un fenómeno relacionado con determinantes biológicos (Alonso y col, 1993) y factores ambientales externos (Collins, 1975).

Relación entre la asimetría electroencefalográfica de POA-AHA y una conducta lateralizada.

Una relación similar entre la asimetría de POA-AHA y la asimetría conductual se encontró en el estudio de la actividad eléctrica medida por medio del electroencefalograma con electrodos bipolares implantados en esta región. En este ejemplo existe también una clara diferencia entre los animales con torsión del cuerpo hacia la izquierda y hacia la derecha en cuanto a la amplitud de las tres bandas obtenidas en el EEG (α , β , τ). (ver artículo número 2: *The EEG asymmetry on the preoptic-anterior hypothalamic area is related with the body postural position in rats*, que se encuentra en esta tesis). En los animales con torsión del cuerpo hacia la derecha se encontró mayor amplitud en las tres bandas en POA-AHA izquierda y viceversa.

II Asimetría en la actividad del sistema colinérgico y la modulación ejercida por la amígdala.

Sistema colinérgico y mecanismos relacionados con la ovulación

Los estudios de Everet y colaboradores (1949) mostraron que el sistema colinérgico presenta una acción estimulante sobre el "pico de liberación preovulatoria de LH" que ocurre en la tarde del proestro, los autores demostraron que el sulfato de atropina inyectado subcutáneamente bloquea tanto la elevación de la hormona hipofisiaria como la ovulación esperada en el día del estro.

Posteriormente Domínguez y colaboradores (1981) observaron que la participación del sistema colinérgico en la regulación de la ovulación varía en forma cíclica durante el ciclo estral. Mostraron que se necesitan diferentes dosis de atropina en los distintos días del ciclo estral para poder bloquear la ovulación de la rata y que la capacidad del fármaco para bloquear la ovulación presenta variaciones en las diferentes horas de cada día del ciclo estral. Los autores propusieron que las altas dosis necesarias en el proestro para bloquear la ovulación indican un efecto del fármaco sobre los ovarios. No obstante, las variaciones circádicas observadas, permiten suponer que la atropina tiene efectos directos sobre áreas hipotalámicas relacionadas con la regulación de la ovulación.

Existen evidencias de que la actividad del sistema colinérgico en áreas hipotalámicas varía según el estado hormonal en el que se encuentra el animal. Por ejemplo, en ratas

ovariectomizadas, el tratamiento con benzoato de estradiol indujo el aumento de la actividad de la CAT en el área preóptica (Luine y col, 1980; Lapchack y col, 1990).

Asimetría en el sistema colinérgico de POA-AHA

Cruz y col, (1989) mostraron que los efectos del bloqueo colinérgico en POA-AHA sobre la tasa de ovulación varía dependiendo del lado y del día en que se bloquea dicho sistema. Cuando el implante del bloqueador colinérgico (atropina) se colocó en el lado derecho en el día del estro, ninguno de los animales ovuló, mientras que el implante en el lado izquierdo no provocó alteraciones. Cuando el tratamiento se realizó en el día del diestro 1 la tasa de animales ovulantes disminuyó en forma independiente del lado en que fue colocado el implante, mientras que cuando se realizó en el día del diestro 2, la ovulación disminuyó en aquellos animales con implante en el lado izquierdo de POA-AHA y no hubo efectos con el implante en el lado derecho. En el proestro, los implantes de atropina de cualquiera de los lados no ocasionó variación en la ovulación.

Con los antecedentes expuestos se sugiere que: 1) el sistema colinérgico participa en forma importante en los mecanismos neurales relacionados con el control de la ovulación de la rata; 2) su acción está modulada por el estado hormonal del animal y 3) que la asimetría en la actividad colinérgica presente en POA-AHA varía a lo largo del ciclo estral.

Los datos obtenidos en este trabajo en relación a la actividad de la CAT y el número de receptores muscarínicos de POA-AHA, aportan nuevas evidencias que apoyan la idea de que el sistema colinérgico tiene diferentes grados de participación dependiendo del día del ciclo estral. También apoyan los datos de Cruz y colaboradores (1989) en el sentido de que los

efectos asimétricos del implante unilateral de atropina sobre la ovulación, está relacionado con la función asimétrica intrínseca que tiene el sistema colinérgico de POA-AHA en las ratas.

El cambio en el patrón asimétrico de la actividad de la CAT en POA-AHA podría deberse al cambio en la participación de sólo uno de los lados del área hipotalámica. Esto nos conduce al concepto de dominancia cerebral, con el cual podemos considerar que el lado de POA-AHA que presenta dominancia en la participación de los mecanismos que regulan la ovulación, es aquel que presenta mayor actividad de ciertos parámetros neuroquímicos. Es posible que la variación en la actividad colinérgica del lado derecho sea la responsable del cambio de dominancia presente durante el ciclo estral, ya que su dominancia expresada en el día del estro es cedida al izquierdo en el diestro 2, no por un cambio intrínseco de este lado, sino por la disminución en la actividad de la enzima del lado derecho.

Cambios de dominancia en POA-AHA relacionada con la actividad colinérgica durante el ciclo estral.

El cambio de dominancia durante el ciclo estral puede explicar los resultados obtenidos por Cruz y col, (1989) respecto al efecto asimétrico que tiene el bloqueo del sistema colinérgico por la atropina, sobre la ovulación. El bloqueo total de la ovulación en los animales con implante en el lado derecho de POA-AHA durante el estro se puede deber a que está alterado el lado que mantiene el control de los mecanismos colinérgicos relacionados con la regulación de la ovulación.

En el diestro 1, la disminución de la actividad de la CAT en el lado derecho a valores similares que en el lado izquierdo puede ser un índice de que el sistema colinérgico de ambos lados tienen el mismo grado de participación en el proceso de la ovulación.

En el diestro 2, la actividad de la CAT en el lado derecho fue significativamente menor que en el lado izquierdo, lo que podría traducirse en un cambio de la dominancia en la participación del sistema colinérgico. La aparición de la dominancia izquierda en el diestro 2 dependiente de los cambios en la participación del lado derecho de POA-AHA, se puede apreciar también con los datos obtenidos del estudio de los receptores muscarínicos. En este día se aprecia una asimetría en la unión de n-metilescopolamina, debida principalmente a la disminución de los sitios de unión del lado derecho.

En el proestro, la actividad de la CAT del lado derecho nuevamente es similar a la encontrada en el lado izquierdo, y la acción bloqueadora de la atropina en cualquiera de los lados es prácticamente nulo. Esto sugiere que no hay un lado de POA-AHA dominante en este día, y que el sistema colinérgico no parece tener una participación importante en los mecanismos que regulan la ovulación de la rata durante el proestro. Esta proposición está apoyada por los escasos sitios de unión a la n-metilescopolamina que se encontraron en ambos lados de POA-AHA en el día del proestro.

Cambios en la cantidad de sitios de unión de la n-metilescopolamina durante el ciclo estral

La disminución de los sitios de unión del agonista muscarínico en la tarde del proestro es comparable con los resultados obtenidos por Egozi y col (1982) y Dohanich y col (1982). Ambos grupos mostraron que la disminución de la concentración de estrógenos plasmáticos por efecto de la ovariectomía provoca el incremento del número de receptores muscarínicos en POA, mientras que el tratamiento con 17-b-estradiol los reduce a valores

similares a los hallados en el grupo testigo. Esta regulación parece depender de la región hipotalámica que se estudia, ya que en el núcleo mediobasal del hipotálamo, la aplicación de 17-b-estradiol en las ratas ovariectomizadas ocasionó incremento en la cantidad de receptores muscarínicos, hecho que fue dependiente de la dosis de estradiol utilizada.

Nuestros resultados sobre los receptores muscarínicos podrían explicarse bajo este mecanismo de regulación, debido a que la menor cantidad de sitios de unión se presentó durante el proestro, que es el día del ciclo estral en el cual se aprecia un aumento en el nivel de la concentración plasmática de estradiol. Esto nos permite sugerir que el sistema colinérgico de POA-AHA tiene un papel importante en los mecanismos que modulan la ovulación durante el estro y los dos días del diestro, pero no en el proestro, en el cual existiría una regulación negativa dependiente de los estrógenos. Además, la diferencia en la regulación que ejerce el estradiol sobre los receptores muscarínicos de distintas zonas cerebrales, incluso dentro del mismo hipotálamo, nos sugiere que la participación del sistema colinérgico en la regulación de la ovulación depende, además del ciclo estral, de la región cerebral. Esta consideración podría explicar la aparente contradicción que existe entre nuestros resultados y los obtenidos por Everet y col (1949) y Domínguez y col (1981) respecto a que el sistema colinérgico tiene una mayor relevancia para la ovulación en el día del proestro. No obstante, los dos grupos de investigación inhibieron al sistema colinérgico en forma general, sin diferenciar sitios específicos de acción. En este sentido, los estudios posteriores en donde relacionen al sistema colinérgico con la ovulación, deben tomar en cuenta variables como el día del ciclo estral, la hora del día, la región cerebral y el lado

derecho o izquierdo de cada una de estas regiones, con el fin de evaluar con mayor detalle la participación del sistema.

El lado derecho del cerebro de la rata hembra parece tener una participación mayor que el lado izquierdo en la regulación de diferentes procesos fisiológicos en los que participa el sistema neuroendócrino. Sandhu y col, (1986) demostraron que en la rata hembra recién nacida se encuentran un mayor número de receptores a estrógenos en el lado derecho que en el izquierdo de la corteza cerebral y lo contrario ocurre en los machos. Gerendal y colaboradores (1982) observaron que el hipotálamo mediobasal derecho existe una mayor cantidad de GnRH respecto al área contralateral. Los estudios de deaferentación del área hipotalámica anterior indica que la desconexión del lado derecho bloquea el proceso de hipertrofia compensadora del ovario, mientras que la deaferentación del lado izquierdo no tiene ningún efecto sobre este proceso (Fukuda, 1986). Se tienen datos que indican que la actividad del sistema colinérgico es mayor en el derecho que en el izquierdo. Pediconi y col (1993) mostraron una mayor cantidad de sitios de unión para [3H] benzilato de quinuclidinilo (agonista colinérgico) en la corteza cerebral derecha, además de que la regulación retrógrada del receptor fue también más activa en este lado (Pediconi y Barrantes, 1993). La actividad de la enzima aromatasa en la amígdala medial derecha de la rata es mayor que en el lado izquierdo en el día 22 de de la gestación. Según los autores, esta diferencia puede ser parte de los mecanismos de diferenciación en el sistema límbico dependientes de las hormonas sexuales (von-Ziegler, 1992)

III Dominancia de la amígdala derecha y su relación con el proceso de la ovulación

Los datos que obtenidos en los experimentos de lesión de la amígdala medial y sus efectos sobre la ovulación de la rata y sobre la actividad de la CAT, constituyen otro ejemplo en el cual se presenta la dominancia del lado derecho sobre el izquierdo.

Diversos estudios indican que la amígdala participa en los mecanismos que regulan la ovulación de la rata (Chozic, 1986), por medio de la modulación del sistema neuroendócrino. Se sabe que la amígdala tiene conexiones directas con estructuras hipotalámicas como el núcleo ventromedial, el área hipotalámica anterior y el área preóptica (Layton y col; 1981). presenta una acción estimulante sobre la secreción de gonadotropinas; posee, además, receptores a estrógenos, los cuales cambian durante el ciclo estral y están asociados a la acción que ejerce la hormona sexual sobre la actividad de la amígdala (Kalimullina, 1990).

Todos estos elementos forman parte de un circuito de retroalimentación que regula tanto la secreción de las gonadotropinas como la de estrógenos en el ovario. En este circuito, la amígdala funciona como un mediador entre los efectos de las hormonas liberadas de los ovarios y la actividad secretora de los gonadotropos. Este sistema de comunicación neuroendocrina ha sido estudiado por diversos grupos, no obstante prácticamente no se tienen datos que relacionen la función asimétrica de la amígdala con la regulación del proceso de ovulación.

Los datos obtenidos en este estudio, en relación a los efectos de la lesión unilateral de la amígdala, no pueden ser explicados totalmente por el modelo de regulación neuroendócrina. Mediante este modelo es posible explicar correctamente las alteraciones en el índice estral ocasionadas por la lesión unilateral de la amígdala en cualquier día del ciclo estral. Sin embargo, no es posible explicar el hecho de que sólo la amígdala derecha durante el diestro 1 o el proestro provoque la disminución de la ovulación en el ovario izquierdo y derecho respectivamente.

Además, la aplicación de PMSG y hCG en las ratas lesionadas en el diestro 1, pudieron revertir los efectos de la lesión sobre la ovulación, aunque en los animales con lesión derecha, el ovario ipsilateral presentó una ovulación significativamente menor que el ovario izquierdo.

Estos datos pueden ser explicados si al modelo neuroendócrino se le agrega un elemento neural que comunique a la amígdala medial con los ovarios de manera asimétrica. De esta forma la amígdala estaría participando en los mecanismos responsables de la regulación de la ovulación por dos vías: 1) una neuroendócrina, por la estria terminalis, que comunicaría a la amígdala con áreas hipotalámicas relacionadas con la regulación de la secreción de gonadotropinas y 2) una vía nerviosa asimétrica responsable de la modulación de la función ovárica.

1) Vía neuroendócrina.

Los datos que obtuvimos en relación a los efectos de la lesión unilateral de la amígdala sobre la actividad de la CAT, aportan evidencias en el sentido de que la amígdala

modula en forma asimétrica la función de POA-AHA. La lesión del lado derecho alteró la asimetría en la actividad de la enzima encontrada en los animales intactos. Esta alteración se presentó a las 24 en ambos lados de POA-AHA y 48 horas después de la lesión en el lado derecho de POA-AHA, mientras que la lesión izquierda sólo cambió el patrón de asimetría en el lado ipsilateral 24 horas después de la lesión.

Estos datos nos permiten sugerir nuevamente una dominancia del lado derecho sobre el izquierdo en relación a los aspectos funcionales de POA-AHA asociados con la ovulación. Se propone que la amígdala derecha tenga un papel preponderante en la modulación de la funcionalidad de ambos lados de POA-AHA y que la amígdala izquierda regule la actividad de la CAT sólo en el lado ipsilateral. La vía responsable de esta modulación es la estria terminalis, la cual ha sido descrita extensamente por diversos investigadores (Fig 7A).

2) Vía nerviosa.

Aun no se han estudiado las posibles vías nerviosas que pudieran comunicar a la amígdala medial con los ovarios. No obstante, en la rata existen evidencias indirectas en donde se sugiere una comunicación nerviosa entre estructuras cerebrales relacionadas con la regulación de la ovulación y los ovarios.

Por ejemplo, Gerendal y colaboradores (1993) mostraron en la rata, un efecto asimétrico sobre la capacidad compensatoria del ovario cuando se deaferentó unilateralmente al lóbulo temporal, que incluye a la amígdala medial. En este estudio se mostró que la deaferentación izquierda no interfirió con la ganancia de peso del ovario remanente posterior a la hemiovariectomía, mientras que la deaferentación derecha redujo

significativamente la hipertrofia compensadora del ovario remanente. Los autores propusieron la existencia de una vía nerviosa responsable de la modulación de la hipertrofia compensadora, la cual debe comunicar a las estructuras del lóbulo temporal con los ovarios; sugirieron además que esta vía sea asimétrica, lo que permitiría al lado derecho del cerebro tener una dominancia sobre este tipo de regulación.

Cruz y colaboradores (1990) reportaron que la lesión del lado derecho de la región anterior del hipotálamo disminuye la ovulación del ovario derecho y la lesión izquierda lo aumenta. Mientras que en un animal hemicastrado, la deaferentación del área hipotalámica anterior derecha bloquea el proceso de hipertrofia compensadora, en tanto que la deaferentación del lado izquierdo no la altera (Fukuda, y col, 1986).

Por otra parte Luiten y col (1986), mostraron algunas conexiones desde diferentes partes del sistema límbico, incluyendo la amígdala, hasta el páncreas. En este estudio los autores reportaron que la amígdala se conecta con el núcleo ventromedial del hipotálamo, éste a su vez envía proyecciones hasta la sustancia gris periacueductal. Posteriormente se identificó una vía que comunica a la sustancia gris con la formación reticular y de ésta hasta el núcleo intermediolateral. A partir de este último núcleo, la información nerviosa sale de la medula espinal y llega directamente a las células a del páncreas.

IV Modelo de comunicación nerviosa entre el cerebro y las gónadas

Gran parte de los resultados obtenidos en este trabajo y la de otros grupos, permiten sugerir que en la comunicación nerviosa entre determinadas estructuras cerebrales y las gónadas, debe predominar el hemisferio cerebral derecho sobre la modulación de la función

evárica. La posible vía de transmisión de información se ilustra en la figura 7B, en donde se propone que la amígdala derecha tiene una comunicación hacia ambos ovarios, mientras que la amígdala izquierda se comunica sólo con el ovario ipsilateral, aunque esta vía no tendría relevancia funcional en la regulación del proceso de ovulación. Existe una evidencia anatómica que indica que la comunicación nerviosa hacia estructuras viscerales puede tener este tipo de distribución, en este sentido Powley y sus colaboradores (1983) describieron que en la rata macho, el nervio vago derecho presenta más fibras que el izquierdo a nivel abdominal, pero es el nervio izquierdo el que proyecta sus terminaciones hacia estructuras del lado izquierdo y derecho, mientras que el nervio derecho solo inerva a las estructuras ipsilaterales.

Este modelo de comunicación nerviosa entre el cerebro y las gónadas con dos vías ipsilaterales y una contralateral que sale del lado derecho del cerebro, puede ser apoyado en parte por los resultados obtenidos por Cruz y col, (1990) en relación a los efectos de la lesión del hipotálamo anterior sobre la ovulación y la hipertrófia compensadora del ovario; por los resultados de la deaferentación hipotalámica y su efecto sobre la hipertrofia compensadora obtenidos por Fukuda y col, (1986); y por los estudios de Gerendai (1993) sobre los efectos de la deaferentación del lóbulo temporal derecho sobre la hipertrofia compensadora.

Los cuatro estudios, incluyendo el de esta tesis, muestran como la alteración de estructuras cerebrales derechas afectan a ambos ovarios, mientras que la alteración del lado izquierdo puede o no tener efectos significativos sobre su función, lo cual nos lleva a sugerir que en la rata hembra presenta una dominancia cerebral derecha sobre diversos procesos relacionados con la biología de la reproducción.

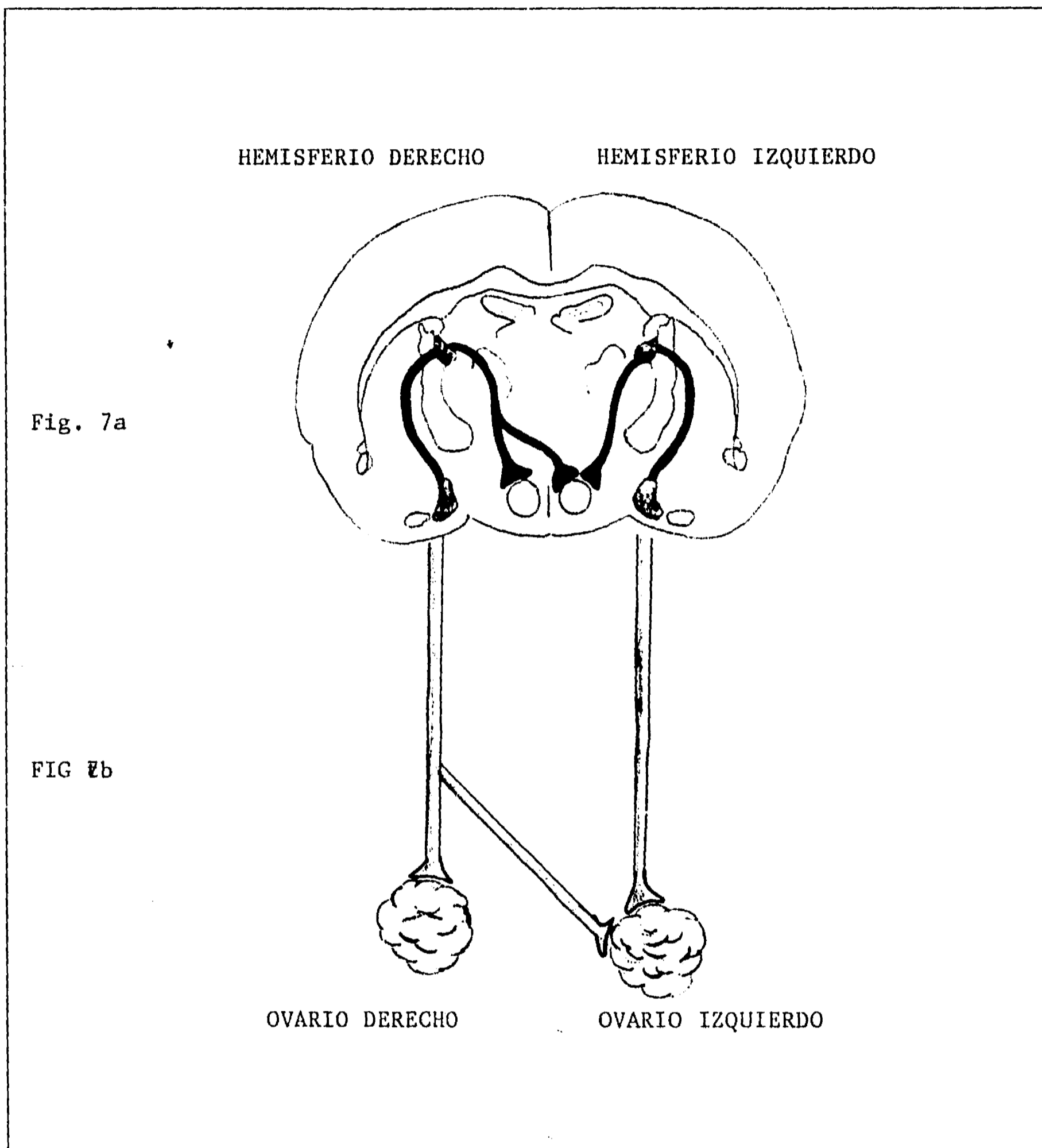


Figura 7.- Modelo de comunicación Neuroendócrina (7a) y nerviosa (7b) entre la amígdala POA-AHA y los ovarios.

REFERENCIAS

- Alonso, D., Santana, C. Rodriguez, M. 1993. Neonatal lateralization of behavior and brain dopaminergic asymmetry. *Brain Res Bull* 32(1):11
- Altman, J. y Bayer, S.A. 1979. Development of the diencephalon in the rat. VI. Re-evaluation of the embryonic development of the thalamus on the basis of thymidine radiographic dating. *J Comp Neurol* 188(3): 501-24
- Arendash, G.W. y Gorski, R.A. 1983. Effects of discrete lesions of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area or other medial preoptic regions on the sexual behavior of male rats. *Brain Res Bull* 10(1): 147-154.
- Arnold, A.P. y Gorsky, R.A. 1984. Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Ann Rev Neurosci* 7: 413-442
- Bagga, N. China, G.S., Mohan Kumar, V y Singh, B. 1984. Cholinergic activation of medial preoptic area by amygdala for ovulation in rat. *Physiol Behav* 32:45.
- Bakalkin, G., Tsibezov, V.V., Sjutkin, E.A. Veselova, J.P., Novikov, I.D. y Krivaskeev, O.G. 1984. Lateralization of LH-RH in rat hypothalamus. *Brain Res* 296: 361
- Barnéoud, P., Le Moal, M., Neveu, P.J. 1990. Asymmetric distribution of brain monoamine in left-and right handed mice. *Brain Res* 520: 317.
- Beattie, C.W. y Soyka, L.F. 1973. Influence of progestational steroids on hypothalamic tyrosine hydroxylase activity in vitro. *Endocrinology* 93(6): 1453-1455
- Beltramino, C. y Taleisnik, S. 1978. Facilitatory and inhibitory effects of electrochemical stimulation of the amygdala on the release of luteinizing hormone. *Brain Res* 144: 95-107
- Ben-Jonathan, N., Mical, R.S. y Porter, J.C. 1974. Transport of LRF from CSF to hypophysial portal and systemic blood and release of LH. *Endocrinol* 95: 18
- Bianki, V.L. y Filippova, E.D. 1992. The effect of sex steroid hormones on interhemispheric asymmetry in rats. *Blol Nauki* 5: 115.
- Boldyreva, G.N. y Zahavoronkova, L.A. 1991. Interhemispheric asymmetry of EEG coherence as reflection of different functional states of the human brain 2(3): 266
- Buckley, P.F. y O`Donovan, C.A. 1994. Cerebral asymmetry, planum temporale, and aberrant neurodevelopment in schizophrenia. *Arch Neurol* 51(6): 540.
- Burgos, R., Butcher, M. y Amos, M. 1972. Primary structure of the ovine hypothalamic luteinizing hormone releasing factor (LRF). *Proc Natl Acad Sci USA* 69: 278
- Carrillo, A.J. Rabii, J., Carrer, H.F. y Sawyer, C.H. 1977. Modulation of the proestrus surge of luteinizing hormone by electrochemical stimulation of the amygdala and hippocampus in the unanesthetized rat. *Brain Res* 128: 81-92
- Cazard, P., Ricard, F., y Facehetti, L. 1992. Depression and functional EEG asymmetry. *Ann Med Psychol Paris* 150 (3): 230.
- Crosby, E.C. DeJonge, B.R. y Schneider, R.C. 1966. Evidence for some trends in phylogenetic development of the vertebrate telencephalon. En: Hassler, R. y Stephan, H. (De). *Evolution of the forebrain. Phylogenesis and ontogenesis of the forebrain.* Georg Thieme, Stuttgart, pp 117-135.
- Cruz, M.E., Jaramillo, L.P. y Dominguez, R. 1989. Asymmetric ovulatory response induced by unilateral implant of atropine in the anterior hypothalamus of the cyclic rat. *J Endocrinol* 123: 437
- Cruz, M.E., Moran, J.L. Jaramillo, L.P. y Dominguez, R. 1990. Differential effects of a unilateral hypothalamic lesion on ovulation and compensatory ovarian hypertrophy in hemiovariectomized adult rat. *J Endocrinol* 124: 37

- Collins, R.L. 1977. Origins of the sense of asymmetry: Mendelian and non-Mendelian models of inheritance. *Ann N Y Acad Sci* 299: 283-305.
- Chavez, R. Cruz, M.E. y Dominguez, R. 1987. Differences in the ovulation rate of the right or left ovary in unilaterally ovariectomized rats. Effects of ipsi- and contralateral vagus nerve on the remaining ovary. *J Endocrinol* 113: 397.
- Chozick, B.S. 1986. The behavioral effects of lesion of the amygdala. A review. *Int J Neurosci* 29: 205.
- DeVoogd, T. Nottebohm, F. 1981. Gonadal hormones induce dendritic growth in the adult avian brain. *Science* 214(4517): 202-204.
- Diamond, M.C., Dowling, G.A. y Johnson, R.E. 1981. Morphologic cerebral cortical asymmetry in male and female rats. *Exp Neurol* 71(2): 261-268.
- Dierschke, D.J. Bhattacharya, A.N., Atkinson, L.E. y Knobil, E. 1970. Circular oscillations of plasma LH levels in the ovariectomized rhesus monkey. *Endocrinol* 87: 850
- Dohanich, G.P., Witcher, J.A., Weaner, D.R. y Clemens, L. 1982. Alterations of muscarinic binding in specific brain areas following estrogen treatment. *Brain Res* 241: 347.
- Dominguez, R. Riboni, L. Zipitria, D. y Revilla, R. 1982. Is there cholinergic circadian rhythm throughout the oestrous cycle related to ovulation in the rat?. *J Endocrinol* 95:175.
- Dominguez, R., Gaitán, C.M., Méndez, S.A. y Ulloa-Aguirre, A. 1987. Effects of catecholaminergic blockade by haloperidol or propranolol at different stage of the oestrous cycle on ovulation and gonadotrophin levels in the rat. *J Endocrinol* 113(1): 37-44.
- Dominguez, R. Cruz, M.E. y Chavez, R. 1988. Differences in the ovulation ability between the right and left ovary are related to ovarian innervation. En: Hirshfield, A. (de). *Growth factors and the ovary*. Plenum Press N.Y. Cap 39: 321
- Drislane, F.W., Coleman, A.E. Schomer, D.L., Ives, J., Levesque, L.A., Seibel, M.M. y Herzog, A.G. 1994. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 44: 306.
- Dudley, C.A. Lu, Y y Moss, R.L. 1990. Electrophysiological identification of a pathway from the septal area to the medial amygdala. Sensitivity to estrogen and luteinizing hormone-releasing hormone. *Synapse* 6: 161,
- Egozi, Y., Avisar, R. y Sokolovsky, M. 1982. Muscarinic mechanism and sex hormone secretion in rat adenohypophyses and preoptic area. *Neuroendocrinol* 35: 93.
- Everett, J.W., Sawyer, C.H. y Markee, J.E. 1949. A neurogenic timing factor in control of the ovulatory discharge of luteinizing hormone in the cyclic rat. *Endocrinol* 44: 234.
- Fink, G. y Smith, G.C. Ultrastructural features of the developing hypothalamo-hypophysial axis in the rat. A correlative study. *Z-Zellforsch-Mikrosk-Anat* 119(2): 208-226
- Fragar, M.S., Pleper, D.R., Tonetta, S.A. 1981. Pituitary gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptors: effects of castration, steroid replacement and the role of GnRH in modulating receptors in the rat. *J.Clin Invest* 67: 615.
- Frankfurt, M., Gould, E. Woolley, C.S. y McEwen, B.S. 1990. Gonadal steroids modify dendritic spine density in ventromedial hypothalamic neurons: a Golgi study in the adult rat. *Neuroendocrinology* 51(5): 530-535.
- Galín, D. y Ornstein, R. 1972. Lateral specialization of cognitive mode: An EEG study. *Psychophysiol* 9: 412

- Galin, D. 1974. Implications for psychiatry of left and right cerebral specialization. *Archives General Psychiatry* 31: 572.
- Gerendai, Y. 1986. Laterality in the neuroendocrine systems En: ottoson, D. (de). Duality and unity of the brain. Unified functioning and specialisation of the hemispheres. Proceedings of an International Symposium Held at the Wenner Gren Center, Stockholm. pp 17-28
- Gerendai, I., Csaba, Z., Voko, Z. y Csernus, V. 1993. Effect of unilateral deafferentation in the medial basal portion of the temporal lobe on the hypophyseal-ovarian axis in rats: an age-dependent lateralized mechanism. *Brain Res* 619(1-2): 173-179.
- Geschwind, N. y Behan, P. 1982. Left handedness: association with immune disease, migraine and developmental learning disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 5097
- Glick, S.D. Hinds, P.A. Shapiro, R.M. Cocaine-induced rotation: sex dependent differences between left- and right- sided rats. *Science* 221: 775.
- Gore, A.C. y Terasawa, E. 1991. A study of the hypothalamic pulse-generating mechanism responsible for LH release: electrical stimulation of the medial basal hypothalamus in the ovariectomized guinea pig. *Brain Res* 560(1-2): 268-275.
- Gorski, R.A., Gordon, J.H., Shryne, J.E. y Southam, A.M. 1978. Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Res* 148(2): 333-346
- Gould, E. Woolley, C.S., Frankfurt, M. McEwen, B.S. 1990. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci* 10(4): 1286-1291
- Greenough, W.T., Larson, J.B. y Witters, G.S. 1985. Effects of unilateral and bilateral training in a reaching task on dendritic branching of neurons in the rat motosensory forelimb cortex. *Behav Neur Biol* 44: 301.
- Hamamura, M. y Yagi, K. 1980. Amygdala neurons converging synaptic inputs produced by median eminence and medial preoptic area stimulation in rats. *J. Physiol* 30: 515-524
- Hamilton, C.R. y Vermiere, B.A. 1988. Complementary hemispheric specialization in monkeys. *Science* 242: 1991
- Heritier, A.G. y Dubois, P.M. 1994. Re-evaluation of gonadotropin release hormone (GnRH) action on pituitary cell differentiation with sepcial regard to its effects on LH and FSH cell types. *J Neuroendocrinol* 6(1): 33
- Holman, S.D. y Hutchison, J.B. 1993. Lateralization of a sexually dimorphic brain area associated with steroid-sensitive behavior in the male gerbil. *Behav Neurosci* 107(1): 186
- Jacobson, C.D. y Gorsky, R.A. 1981. Neurogenesis of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the rat. *J Comp Neurol* 196(3): 519-529.
- Jarry, H., Leonhardt, S. y Wutteke, W. 1993. Laterality of the gonadotropins releasing hormone pulse generator in rat: interaction of neurons located in both preoptic areas as a basic feature. *Hum Rep* 8(s. 2): 7
- Jerussi, T.P. y Glick, S.D. 1976. Drug-induced rotation in rats without lesions: behavioral and neurochemical indices of a normal asymmetry in nigro-striatal function. *Psychopharmacol* 47: 249.
- Jones, E.E. y Naftolin, F. 1990. Estrogen effects on the tuberoinfundibular dopaminergic system in the female rat brain. *Brain Res* 510(1): 84-91.
- Kalimullina, L.B. 1990. The reaction of neurons of the amygdala complex in the dynamic of the estrpus cycle. *Neurosci Behav Physiol* 20(4): 344

- Kalra, S.P. y Kalra, P.S. 1983. Neural regulation of luteinizing hormone secretion in rat. *Endocrinol Rev* 4: 311-351.
- Katt, J.A., Duncan, J.A. y Herbon, L. 1985. The frequency of gonadotropin-releasing hormone stimulation determines the number of pituitary gonadotropin releasing hormone receptors. *Endocrinol* 116: 2113
- Kawakami, M. y Sawyer, C.H. 1959. Neuroendocrine correlates of changes in brain activity thresholds by sex steroids and pituitary hormones. *Endocrinol* 65: 652.
- Kizer, J.S., Muth, E. y Jacobowitz, D.M. 1976. The effect of bilateral lesions of ventral noradrenergic bundle on endocrine induced changes of tyrosine hydroxylase in the rat median eminence. *Endocrinol* 98: 886-893.
- Knige, K.M. y Scott, D.E. 1970. Structure and function of the median eminence. *Am J Anat* 129(2): 223-43.
- Knobil, E. 1990. The GnRH pulse generator. *Am J Obstet Gynecol* 163(5): 1721
- Krey, L.C. Butler, W.R. y Knobil, E. 1974. Surgical disconnection of the medial basal hypothalamus and pituitary function in the rhesus monkey. V. Gonadotropin secretion. *Endocrinol* 46: 1073.
- Krivonek, J. y Buresova, O. 1972. Cortical acetylcholinesterase and handedness in rat. *Experientia* 28: 291-292
- Lapchak, P.A., Araujo, D.M., Quirion, R. y Beaudit, H. 1990. Chronic estradiol treatment alters central cholinergic function in the female rat: effects on choline acetyltransferase activity, acetylcholine content, and nicotine autorreceptors function. *Brain Res* 552: 249.
- Layton, B.S., Lafontaine, S. y Renoud, L.P. 1981. Connections of medial preoptic neurons with the median eminence and amygdala. An electrophysiological studies in the rat. *Neuroendocrinol* 33: 235.
- Luine, V., Park, D. Joh, T. Reis, D. y McEwen, B. 1980. Immunochemical demonstration of increased choline acetyltransferase concentration in rat preoptic area after estradiol administration. *Brain Res* 191: 273.
- Luiten, P.G.M., Ter Host, G.J. y Steffens, A.B. 1986. The hypothalamus, intrinsic connections and out flow pathways to the endocrine system in relation to the control of feeding and metabolism. *Prog Neurobiol* 28:1
- Mahankumar, P.S., Thyagorajan, S. y Quadri, S.K. 1994. Correlation of catecholamine release in the medial preoptic area with proestrus surges of luteinizing hormone and prolactin: effects of aging. *Endocrinol* 135(1): 119.
- Marshall, J.C. y Griffin, M.L. 1993. The role changing pulse frequency in the regulation of ovulation. *Hum Rep* 8: 57
- Masco, D.H. y Carrer, H.F. 1980. Sexual receptivity in female rats after lesion or stimulation in different amygdaloid nuclei. *Physiol Behav* 24: 1073.
- Matsuo, H., Baba, Y. y Nair, R.M.G. 1971. Structure of the porcine LH-and FSH- releasing hormone. V. The proposed aminoacid sequence. *Biochem Biophys Res Comun* 43: 1334
- McBride, R.L. y Sutin, H.F. 1977. Amygdaloid and pontine projection to the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *J Comp Neurol* 174: 377
- McEwen, B.S. 1991. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci* 12(4): 141-147

- McEwen, B.S., Coirini, H., Westlind-Danielsson, A., Frankfurt, M., Gould, E. Schummacher, M. y Woolley, C. 1991. Steroid hormones as mediators of neural plasticity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 39(2): 223-232.
- McEwen, B.S., Coirini, H., Danielsson, A., Frankfurt, M. Gould, E., Mendelson, S. Schumacher, M., Segarra, A. y Woolley, C. 1991. Steroid and thyroid hormones modulate a changing brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 40(1-3): 1-14
- McKeever, W.F. y Rich, D.A. 1990. Left handedness and immune disorders. *Cortex* 26(1): 33
- Molnar, J. y Barraclough, C.A. 1994. Evidence that amplification of norepinephrine-induced LH release by morphine is indirectly due to suppression of tuberoinfundibular dopamine secretion. *Brain Res* 635(1-2): 1
- Moss, R.L. Dudley, C.A. y Kelly, M.J. 1978. Hypothalamic polypeptide releasing hormones: modifiers of neuronal activity. *Neuropharmacology* 17(2): 87-93
- Nauta, W.J.H. y Haymacker, W. 1969. Hypothalamic nuclei and fiber connections. En: Haymaker, W., Anderson, E. y Nauta, W.J.H. (de). *The hypothalamus*. Springfield, I.L. Charles C. Thomas, pp 136-209
- Neveu, P.J. Barnèoud, P., Vitiello, S., Betancur, C. y Le Moal, M. 1988. Brain modulation of the immune system: association between lymphocyte responsiveness and paw preference in mice. *Brain Res* 457: 384
- Neveu, P.J. 1993. Brain lateralization and immunomodulation. *Int J Neurosci* 70(1-2): 135.
- Olster, D.H. y Blaustein, J.D. 1989. Development of progesterone-facilitated lordosis in female guinea pigs: relationship to neural estrogen and progestin receptor. *Brain Res* 484(1-2): 168-176
- Pediconi, M.F. y Barrantes, F.J. 1993. Phospholipid metabolism under muscarinic cholinergic stimulation exhibits brain asymmetry. *Neurochem Res* 18(5): 565
- Pediconi, M.F., Roccano de Fernández, A.M. y Barrantes, F.J. 1993. Asymmetric distribution and down-regulation of the muscarinic acetylcholine receptor in rat cerebral cortex. *Neurochem Res* 18(5): 565.
- Pellegrino, L.J., Pellegrino, A.S., Cashman A.J. 1979. *A stereotaxic atlas of the rat brain*. Plenum Press, New York.
- Perkin, M.N. Domaine, C. y Whithead, S.A. 1977. Electrophysiological and pharmacological studies of amygdalo-hypothalamic connection in the rat. *Neuroendocrinol* 23: 200.
- Pilotte, N.S., Burt, D.R. y Barraclough, C.A. 1984. Ovarian steroids modulate the release of dopamine into hypophysial porta blood and the density of anterior pituitary [3H]spiperone-binding sites in ovariectomized rats. *Endocrinology* 114(6): 2306-2311
- Powley, T.L. Bretel, J.C. Fox, E.A. y Berthould, H.R. 1983. Anatomical consideration for surgery of the rat abdominal vagus: distribution, paraganglia and regeneration. *J Auton Nerv Syst* 9:79-97.
- Richardson, S.S. 1973. The amygdala: historical and functional analysis. *Acta Neurobiol Exp* 33: 623.
- Reance, N., Sander, S.E., Kelch, R.P. y Marshall, J.C. 1984. Pulsatile gonadotropin secretion during the human menstrual cycle: evidence for altered frequency of gonadotropin releasing hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 328
- Renaud, L.P. 1989. Electrophysiological of hypothalamic neurosecretory neurons and their modulation. En : DeGroot, L.J. (de). *Endocrinology 2a de*. Vol 1. W.B. Saunders Company USA, pp 108-116

- Rhees, R.W., Shryne, J.E., y Gorski, R.A. 1990. Termination of the hormone-sensitive period for differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Dev Brain Res* 52(1-2): 17-23
- Riskind, P.N. y Martin, J.B. 1984. Functional anatomy of the hypothalamic-anterior pituitary complex. En: DeGroot, L.J. (de). *Endocrinology 2a de*. Vol 1. W.B. Saunders Company USA, pp 97-107
- Rosen, G.D., Sherman, G.F., Galaburda, A.M. 1992. Biological substrates of anatomic asymmetry. *Progr Neurobiol* 39: 507
- Sandhu, S. Cooke, P. y Diamond, M.C. 1986. Rat cerebral cortical estrogen receptors: male-female, right-left. *Exp Neurol* 92: 186
- Savoy-Moore, R.T., Schwartz, N.B., Duncan, J.A. y Marshall, J.C. 1980. Pituitary gonadotropin releasing hormone receptor during the estrous cycle. *Science* 209: 942.
- Sawyer, C.H. 1971. Functions of the amygdala related to the feedback action of gonadal steroid hormones En: Eleftheriou, B.E. (De) *The neurobiology of the amygdala*. Plenum Publishing Corporation, New York, pp 745-762
- Schwartz, R., Nagel, J.A. y Luston, J.P. 1987. Asymmetries of brain dopamine metabolism related to conditioned paw usage in the rat. *Brain Res* 417: 75.
- Schwarz, I.M. y Rogers, L.J. 1992. Testosterone: a role in the development of brain asymmetry in the chick. *Neurosci Lett* 146 (2): 167.
- Springer, S.P. y Deutsch, G. 1985. *Cerebro izquierdo, cerebro derecho*. Gedisa, Barcelona, pp 235.
- Terasawa, E. y Timiras, P.S. 1968. Electrophysiological study of the limbic system in the rat at onset of puberty. *Am J Physiol* 215: 1462
- Terasawa, E. y Sawyer, C.H. 1969. Changes in electrical activity in the rat hypothalamus related to electrochemical stimulation of adenohipofyseal function. *Endocrinology* 85(1): 143-149
- Velasco, M.E. y Taleisnik, S. 1969. Release of gonadotropins induced by amygdaloid stimulation in the rat. *Endocrinol* 19: 289
- vom-Saal, F.S. y Bronson, F.H. 1980. Variation in length of the estrous cycle in mice due to former intrauterine proximity to male fetuses. *Biol Reprod* 22(4): 777-780
- vom-Ziegler, N.I. y Lichtensteiger, W. 1992. Asymmetry of brain aromatase activity: region- and sex-specific developmental patterns. *Neuroendocrinology* 55(5): 512-518
- Wenger, T., Gerendai, I. y Halasz, B. 1978. Effect of hypophysectomy on the luteinizing hormone-releasing hormone content of the organum vasculosum of the lamina terminalis in female rat. *Brain Res* 157(1): 157-160
- Wong, M. y Moss, R. 1992. Modulation of single-unit activity in the rat medial amygdala by neurotransmitters, estrogen priming, and synaptic inputs from the hypothalamus and midbrain: *Synapse* 10: 94.
- Yamamoto, B.K., Fred, C.R. 1982. The trained circling rat: a model for indexing unilateral caudate dopamine metabolism. *Nature* 298: 467
- Yang, C.R. y Mogenson, G.J. 1990. Dopaminergic modulation of cholinergic responses in rat medial prefrontal cortex: an electrophysiological study. *Brain Res* 524(2): 271-281.
- Zimmerberg, B., Glick, S.D. y Jerussi, P. 1974. Neurochemical correlates of a spatial preferences in rats. *Science* 185: 623.