

15
20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

“ZARAGOZA”

**ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE LA LESION HIPOTALAMICA
UNILATERAL SOBRE EL CICLO ESTRAL Y LA OVULACION
DEL OVARIO IPSI Y CONTRALATERAL A LA LESION**

TESIS PROFESIONAL

Que para optar al Título de:

B I O L O G O

Presenta:

JOSE LUIS MORAN PERALES

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1988



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.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
HIPOTESIS	12
OBJETIVOS	12
MATERIALES Y METODOS	13
RESULTADOS	15
DISCUSION	24
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	28

RESUMEN

En este estudio se analizaron los efectos de la lesión unilateral del hipotálamo anterior, medio o posterior realizada en el día del diestro 1, sobre el ciclo estral y la ovulación de la rata adulta.

Mientras que el 85% de los animales con operación falsa recuperaron su ciclo estral previo, ello sólo ocurrió en el 18% de los lesionados en el hipotálamo anterior (hipotálamo anterior derecho: 2/11; hipotálamo anterior izquierdo: 3/16 vs operación falsa: 12/14, $P < 0.05$). Las lesiones unilaterales en el hipotálamo medio o posterior no alteraron significativamente el ciclo estral de los animales.

La tasa ovulatoria disminuyó en los animales con lesión unilateral del hipotálamo anterior (hipotálamo anterior derecho: 6/11; hipotálamo anterior izquierdo: 8/16 vs testigos: 24/24, $P < 0.05$), en tanto que no se modificó en aquellos con lesión unilateral en el hipotálamo medio o posterior.

El número total de ovocitos liberados por ambos ovarios no fue modificado por la lesión unilateral del hipotálamo anterior, medio o posterior. Sin embargo, en los animales con lesión unilateral del hipotálamo medio aumentó el número de ovocitos liberados por el ovario derecho (hipotálamo medio derecho: 6.0 ± 0.8 e hipotálamo medio izquierdo: 6.7 ± 0.9 vs testigos: 4.6 ± 0.5 , $P < 0.01$) y no modificó el número de los liberados por el

ovario izquierdo.

El peso de los ovarios de los animales con lesión unilateral del hipotálamo anterior fue similar al del grupo testigo, mientras que aumentó en el grupo de animales con lesión en el lado derecho del hipotálamo medio (30.1 ± 1.5 vs 24.6 ± 0.9 mg/100 g peso, $P < 0.05$). Este mismo efecto se observó en los animales con lesión en el lado derecho del hipotálamo posterior (30.1 ± 2.5 vs 24.6 ± 0.9 mg/100 g peso, $P < 0.05$). No se observaron diferencias significativas en el peso de los ovarios en los animales con lesión en el lado izquierdo del hipotálamo medio o del hipotálamo posterior.

Los resultados de este estudio sugieren que las regiones anterior, media o posterior del hipotálamo participan en forma diferente en la regulación del ciclo estral y la ovulación. La falta de información de uno de los lados del hipotálamo anterior no impide que el animal ovule, pero disminuye la proporción de animales que lo hacen en el día del estro vaginal. Para que el animal mantenga el patrón de ciclicidad original, es necesario que ambos lados del hipotálamo anterior se mantengan íntegros. La falta de información proveniente de uno de los lados del hipotálamo medio aumenta el número de ovocitos liberados por el ovario derecho y no modifica los del izquierdo. La lesión del lado derecho del hipotálamo medio o posterior aumenta el peso de los ovarios, mientras que la del lado izquierdo no lo modifica.

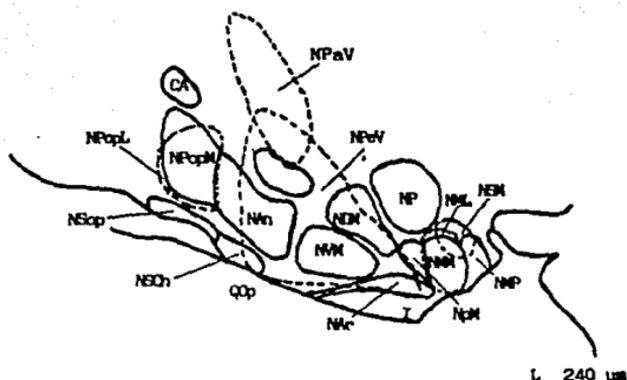
INTRODUCCION

Si bien el hipotálamo ocupa menos del 1% del volumen total del cerebro, en él se localizan gran cantidad de circuitos que regulan la homeostasis corporal al modular e integrar las funciones endócrinas, viscerales y autonómicas, así como las emociones y la conducta (29).

El hipotálamo se extiende lateralmente desde las paredes del tercer ventrículo hasta el surco hipotalámico. En el plano rostro-caudal, su límite anterior es el quiasma óptico y el posterior son los cuerpos mamilares (37). Tomando como referencia el tercer ventrículo, en el hipotálamo se describen tres regiones: la periventricular, la medial y la lateral. La región periventricular constituye la parte del hipotálamo que rodea al tercer ventrículo, mientras que la región lateral se extiende más allá de las columnas descendentes del fórnix hasta el fascículo medial prosencefálico y contiene vías multisinápticas aferentes y eferentes. Ubicada entre ambas se encuentra la región medial, que contiene la mayoría de las agrupaciones neuronales denominadas núcleos (30, 37).

Con base en la distribución de sus núcleos, el hipotálamo se le divide en tres áreas: el hipotálamo anterior, el hipotálamo medio y el hipotálamo posterior. En el hipotálamo anterior se localizan: el núcleo paraventricular, el núcleo preóptico medial, el núcleo preóptico lateral, el núcleo supraóptico, el núcleo

supraquiasmático y el núcleo anterior; en el hipotálamo medio: el núcleo dorsomedial, el núcleo ventromedial, el núcleo arcuato y el núcleo periventricular y en el hipotálamo posterior: el núcleo posterior, el núcleo premamilar, el núcleo mamilar medial, el núcleo mamilar lateral y el núcleo mamilar posterior (ESQUEMA 1) (30).



ESQUEMA 1 .- Representación esquemática de la distribución de los diferentes núcleos del hipotálamo de la rata. NPaV: núcleo paraventricular; NPopM: núcleo preóptico medial; NPopL: núcleo preóptico lateral; NSop: núcleo supraóptico; - NSCh: núcleo supraquiasmático; NAn: núcleo anterior; NDM: núcleo dorsomedial; - NVM: núcleo ventromedial; NAr: núcleo arcuato; NPaV: núcleo periventricular; - Npm: núcleo premamilar; NDM: núcleo mamilar medial; NML: núcleo mamilar lateral; NSM: núcleo supraamamilar; NMP: núcleo mamilar posterior; NP: núcleo posterior; CA: comisura anterior; I: infundíbulo; QOp: quiasma óptico (Tomado del Atlas Estereotáxico de König & Klippel, 1963).

El hipotálamo cumple con sus funciones a través de la síntesis y liberación de neurotransmisores y neurohormonas de naturaleza peptídica. Los neurotransmisores son liberados al espacio sináptico, mientras que las neurohormonas son liberadas a la circulación sanguínea y transportadas hasta sus células blanco (7, 38, 42).

Algunas de las neurohormonas producidas en el hipotálamo reconocidas hasta el presente son: la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), la hormona liberadora de la tirotropina, la somatostatina, la vasopresina, la oxitocina, la prolactina, la sustancia P, las encefalinas y la angiotensina II (38, 42). Es importante señalar que diferentes núcleos del hipotálamo sintetizan una o más de estas neurohormonas y que el hipotálamo no es su único lugar de producción (15, 42).

Para los fines del presente trabajo fue necesario enfocar la atención en los núcleos hipotalámicos que guardan una relación estrecha con la síntesis y la secreción de la GnRH. Varios autores han mostrado que el área preóptica anterior, el núcleo supraquiasmático, el núcleo ventromedial y el núcleo arcuato tienen un papel importante en la regulación de la función reproductiva de los mamíferos (2, 6, 18). Se considera que el área preóptica anterior y el núcleo supraquiasmático son los centros que controlan la liberación cíclica de la GnRH, la cual estimula la liberación preovulatoria de las gonadotropinas en la tarde del proestro, mientras que el núcleo ventromedial y el núcleo arcuato

regulan la liberación tónica de la misma. Este modelo de secreción en forma de pulsos de pequeña amplitud provoca la liberación de gonadotropinas en cantidades suficientes para estimular el crecimiento y la maduración de los folículos, lo que se traduce en parte por la secreción de estrógenos y de progesterona (2, 3, 4).

La síntesis y la liberación de la GnRH está regulada por varios sistemas de neurotransmisores. Los cuerpos de las neuronas de estos sistemas se encuentran tanto en el hipotálamo como fuera de él. Con base en diversos estudios se postula que la noradrenalina y la acetilcolina estimulan la liberación de la GnRH, la serotonina la inhibe, mientras que la dopamina puede tener efectos inhibitorios o estimulantes, dependiendo del modelo experimental, del día del ciclo estudiado o de ambos (7, 14, 15, 32, 38, 43, 44, 46, 49, 50).

La GnRH viaja hacia la hipófisis en la sangre que circula a través del sistema portal hipotalámico-hipofisiario. En los gonadotropos se une a receptores membranales específicos, estimula al sistema de la adenilato ciclasa y al sistema AMPc, e induce la síntesis y la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) (9, 29, 32).

La FSH y la LH viajan en la sangre hasta el ovario donde estimulan el crecimiento y la diferenciación del folículo ovárico y promueven la síntesis de estrógenos y progesterona (2, 12, 16, 26, 45). A su vez, las hormonas ováricas participan en los

mecanismos de regulación de la secreción de la GnRH y las gonadotropinas (2, 28, 48). La acción reguladora de los estrógenos y la progesterona forma parte de los mecanismos de retrocontrol estimulante e inhibitorio, los que dependen del ambiente hormonal existente, el cual varía durante el ciclo reproductor. En los mamíferos no primates, al ciclo reproductor que culmina en la ovulación se le denomina ciclo estral (2, 20).

En la rata, la duración del ciclo estral es de cuatro a cinco días. Según las características del frotis vaginal, se les clasifica en:

diestro, el frotis vaginal se caracteriza por la presencia de leucocitos y células nucleadas

proestro, en el frotis se observan células nucleadas y en ocasiones algunas escamas

estro, se caracteriza por la presencia de escamas (células anucleadas que se tiñen con eosina).

Durante los días del diestro, la concentración plasmática de estrógenos aumenta progresivamente, en tanto que la de progesterona, la de FSH y la de LH es baja respecto a otras etapas del ciclo. En el ovario, se observan los folículos en crecimiento que ovularán en ese ciclo (2, 20).

Entre las 09:00 y 12:00 h del día del proestro, los niveles plasmáticos de estrógenos aumentan y disminuyen bruscamente lo que estimula la liberación preovulatoria de LH (2, 9, 17, 20). Se ha sugerido que durante esta etapa, los estrógenos estimulan la

actividad de las neuronas noradrenérgicas, cuyos axones terminan en el hipotálamo anterior y en el hipotálamo medio, por lo que la noradrenalina sería el "gatillo" neural que liberaría la GnRH almacenada en las neuronas del núcleo arcuato y la eminencia media (3). La secreción preovulatoria de LH estimula la liberación de progesterona por las células foliculares de los folículos preovulatorios.

En el día del estro, la concentración plasmática de progesterona aumenta, mientras que las de estrógenos y de LH son bajas respecto a las observadas en la mañana y en la tarde del proestro. La ovulación ocurre en las primeras horas de este día. La concentración plasmática de la FSH presenta un segundo aumento (2, 9, 17, 20, 36). En el ovario se observan cuerpos lúteos recién formados. Luego de la ovulación los niveles de gonadotropinas son relativamente bajos respecto al "pico" preovulatorio que ocurre en el día del proestro.

Es bien conocido que algunas estructuras del sistema nervioso central presentan asimetría anatómica y funcional, es decir, que el hemisferio derecho del cerebro no es igual al izquierdo (5, 11, 21, 22, 27, 33).

Varios autores (1, 22, 24, 27, 41) han observado diferencias significativas en las concentraciones de aminoácidos y neurotransmisores entre el lado derecho e izquierdo del tálamo, del mesencéfalo, del hipocampo y del hipotálamo, las que no han sido observadas a nivel de la corteza cerebral (25, 35). En el lado

izquierdo del Área anterior del tálamo, la concentración de noradrenalina es mayor que en lado derecho, mientras que en la parte posterior esta relación es inversa (41). Tanto en la rata hembra como en el macho, el contenido de GnRH en el hipotálamo es mayor del lado derecho que del izquierdo (1, 23).

Nance y Moger (39) han observado que en la rata macho prepúb-ber con hemiorquidectomía izquierda, la deaferentación del lado derecho del hipotálamo no modifica la concentración plasmática de FSH respecto al grupo de animales hemicastrados con operación falsa, mientras que disminuye cuando se extirpa el testículo izquierdo. Por otra parte, la deaferentación del hipotálamo izquierdo no modifica los niveles plasmáticos de la hormona en el animal hemicastrado del lado ipsi o contralateral a la deaferentación.

Utilizando como modelo experimental a la rata macho adulta, Mizunuma y col. (34) mostraron que la hemiorquidectomía del lado derecho aumenta la concentración de LHRH en la eminencia media y el núcleo arcuato del lado ipsilateral a la hemicastración y no modifica la del lado contralateral a la misma. Este aumento de la concentración de LHRH hipotalámico se acompañó del aumento en la concentración plasmática de la FSH pero no de la LH.

En la rata adulta hemicastrada, la lesión del lado derecho del hipotálamo anterior bloquea el proceso de hipertrófia compensadora del ovario (HCO), independientemente del ovario que se extirpe, en tanto que la lesión del lado izquierdo no la modifica

(19). Por el contrario, en la rata hembra prepóber este proceso parece estar controlado por el lado izquierdo del hipotálamo, ya que su deaferentación bloquea la HCO en los animales hemicastrados del ovario izquierdo y no la modifica en los hemicastrados del ovario derecho. La deaferentación del lado derecho del hipotálamo no modifica este proceso, independientemente del ovario que se extirpe (40).

Al parecer, esta asimetría funcional a nivel central también se presenta a nivel periférico. En la rata cíclica adulta, la respuesta del ovario a las gonadotropinas es modificada por la sección del nervio vago izquierdo o derecho (8). Así mismo, en la rata adulta hemicastrada la proporción de animales que ovulan en el día del estro respecto a los tratados (tasa ovulatoria), dependió del ovario remanente. En el animal hemicastrado del ovario derecho, la tasa ovulatoria fue menor que en el animal hemicastrado del lado izquierdo. En éste mismo modelo experimental, la sección del nervio vago izquierdo aumentó el número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo, la HCO y la tasa ovulatoria, mientras que en los animales con el ovario derecho *in situ*, la sección del nervio vago izquierdo disminuyó todos los parámetros. La sección del nervio vago derecho no alteró la respuesta de los animales a la hemicastración (10).

Las evidencias experimentales antes mencionadas, sugieren la existencia de asimetría en los mecanismos neuroendócrinos que regulan la función del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Sin

embargo, la mayoría de los estudios sobre laterización central y su relación con la regulación de la función del ovario, se han realizado sin analizar cual (es) es el Área hipotalámica responsable de esta asimetría y si los resultados de la deaferentación o de la lesión dependen o no del día del ciclo estral en que se realizan las intervenciones. Por esta razón, se decidió estudiar los efectos de las lesiones en el lado derecho o izquierdo del Área anterior, media o posterior del hipotálamo realizada en el día del diestro l sobre el ciclo estral y la capacidad ovulatoria espontánea del ovario ipsi o contralateral a la lesión.

HIPOTESIS

Si el hipotálamo es una estructura funcionalmente asimétrica, es decir, que el hipotálamo derecho y el hipotálamo izquierdo representan áreas con diferente participación en los mecanismos de regulación neuroendócrina, la lesión unilateral del hipotálamo a nivel anterior, medio o posterior provocará modificaciones diferenciales en el ciclo estral y en la capacidad de respuesta ovulatoria del ovario ipsi y contralateral a la lesión hipotálamica.

OBJETIVOS

- Estudiar los efectos de lesiones unilaterales a nivel de las regiones anterior, media y posterior en el hipotálamo sobre el ciclo estral.

- Estudiar los efectos de las mismas lesiones sobre la ovulación del ovario ipsi y contralateral a la lesión.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron ratas hembras adultas de la cepa C II Z-V mantenidas en condiciones de iluminación controlada de 14 h de luz por 10 h de oscuridad (luces encendidas de 05:00 a 19:00 h) y con libre acceso al agua y al alimento. A todos los animales se les tomaron frotis vaginales diariamente entre las 09:00 y 10:00 h y sólo se utilizaron aquellos animales que presentaron tres ciclos consecutivos de cuatro días de duración.

En el día del diestro 1, los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (40 mg/kg peso; Anestosal, Smith-Kline-Norden de México, S.A.) i.p. seguido de anestesia complementaria con éter cuando fue necesario. Se montaron en el aparato estereotáxico, se seccionó el cuero cabelludo y se perforó el cráneo a nivel de las regiones anterior, media o posterior del hipotálamo (47). El electrodo del generador de lesiones (Model RFG-4; Radionics, Inc. Mass. USA) se introdujo hasta alcanzar el hipotálamo anterior, medio o posterior, siguiendo las coordenadas del atlas de König & Klippel (30). La lesión unilateral, por radiofrecuencia, del hipotálamo anterior se realizó a la temperatura de 70°C durante 10 segundos, mientras que los grupos con lesión unilateral en el hipotálamo medio y en el hipotálamo posterior la duración fue de 5 segundos a la misma temperatura. Al grupo de operación falsa se le colocó el electrodo sobre el lado derecho o izquierdo de la corteza cerebral sin pasar corriente.

Al día siguiente de la operación se reanudó la toma del frotis vaginales y los animales fueron autopsiados en la mañana del estro vaginal, luego que presentaron dos ciclos consecutivos de igual duración. Aquellos animales que no recuperaron el ciclo fueron autopsiados en el primer día de estro vaginal luego de 30 días de realizada la operación.

Como grupo testigo absoluto se utilizaron animales cíclicos de cuatro días sin tratamiento, autopsiados en el día del estro vaginal.

Los animales fueron sacrificados por decapitación; se diseccionaron los oviductos y en las trompas se contó el número de ovocitos. Los ovarios se diseccionaron y se pesaron en balanza analítica.

El cerebro de cada animal lesionado se fijó en formol al 10%, se cortó en forma seriada a 80 μ m en un criostato y los cortes fueron teñidos con violeta de cresilo (31). Para localizar el sitio de la lesión, se utilizó el atlas de König & Klippel (30). En este estudio, sólo se presentan los datos de aquellos animales cuya lesión no abarcó el lado contralateral del hipotálamo.

Los resultados del número de ovocitos liberados y del peso del ovario fueron analizados por la prueba de análisis múltiple de varianza (AMDEVA), seguida de la prueba de Duncan; la prueba de "t" de Student se utilizó para comparar las medias de dos grupos experimentales. Los datos de la ciclicidad y de la tasa ovulatoria fueron analizados por la prueba de "Ji" cuadrada y la

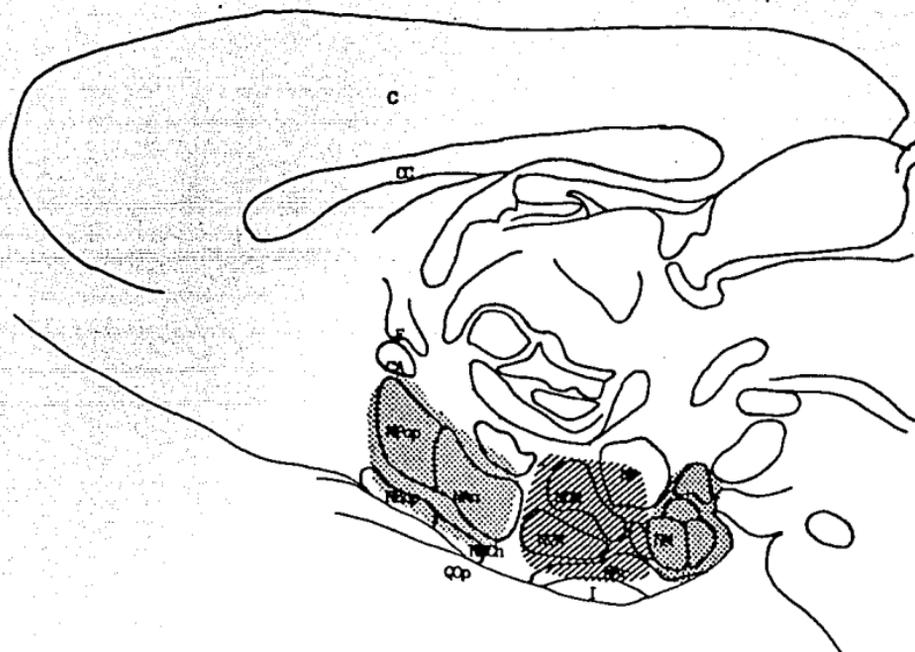
prueba de probabilidad exacta de Fisher, respectivamente. El nivel de significancia elegido fue del 5%.

RESULTADOS

Dado que los resultados de los grupos de operación falsa en todos los parámetros analizados no fueron significativamente diferentes, al introducir el electrodo en el lado derecho o izquierdo de la corteza cerebral, estos datos se agruparon como un grupo de operación falsa único.

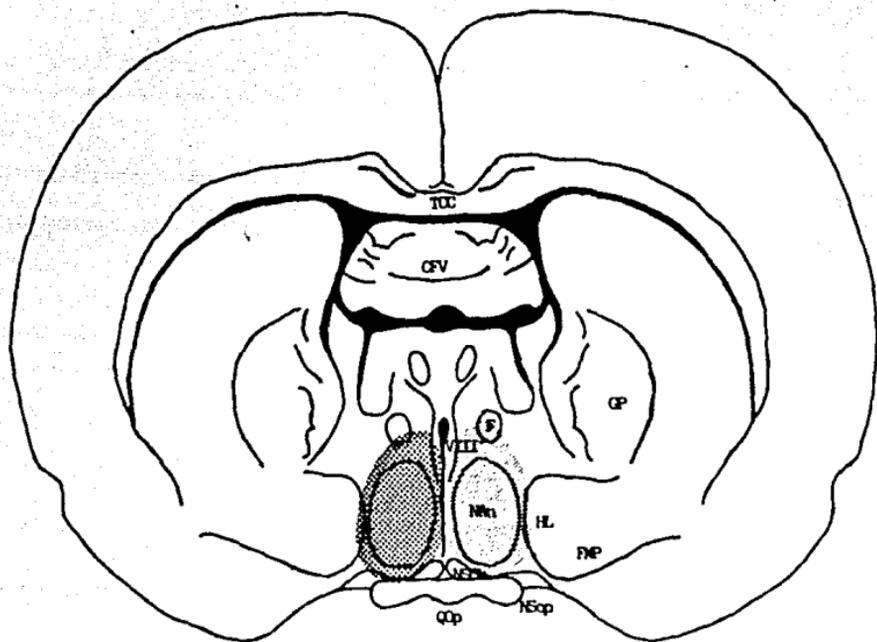
La lesión en el hipotálamo anterior se extendió rostro-caudalmente desde la comisura anterior hasta el núcleo anterior, abarcando en su totalidad al área preóptica anterior, al núcleo supraquiasmático y al núcleo anterior (ESQUEMA 2); lateralmente se extendió desde el tercer ventrículo hasta el área hipotalámica lateral (ESQUEMA 3). La lesión en el hipotálamo medio se extendió desde el tercer ventrículo hasta el fascículo medial prosencefálico, abarcando a los núcleos dorsomedial, ventromedial, periventricular y arcuato (ESQUEMAS 2 y 4). Por otra parte, la lesión del hipotálamo posterior abarcó en su totalidad a los cuerpos mamilares y se extendió lateralmente desde el centro (eje de simetría) hasta el pedúnculo de los cuerpos mamilares (ESQUEMAS 2 y 5).

En la tabla 1 se muestra el número de animales y el tiempo promedio que fue necesario esperar hasta que recuperaron el patrón de ciclicidad vaginal después de la lesión unilateral del



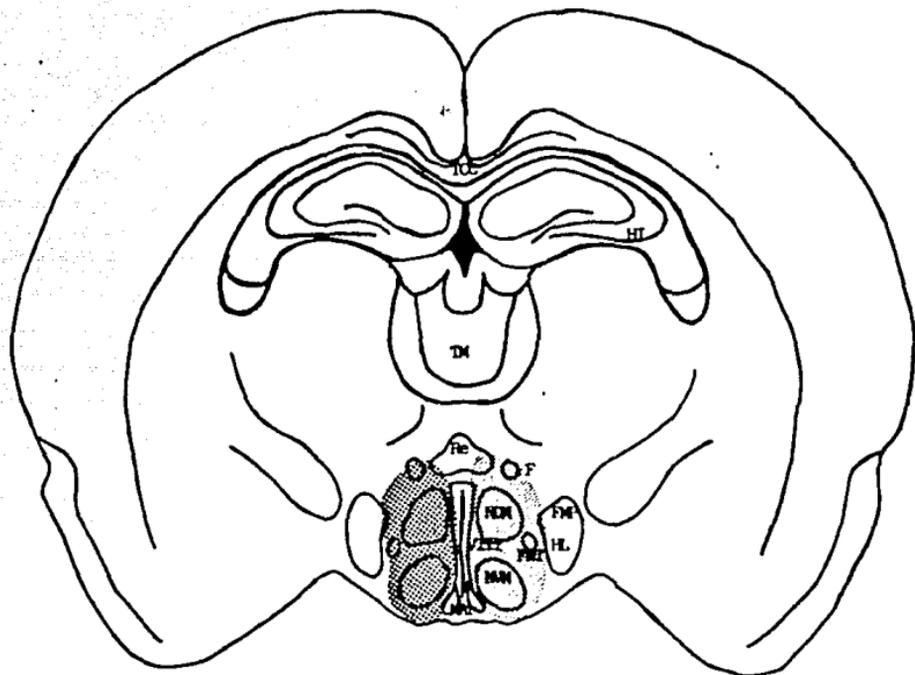
L 240 um

ESQUEMA 2 .- Representación esquemática de la extensión de las lesiones por radiofrecuencia en el hipotálamo anterior (▨), medio (▧) y posterior (▩). C: corteza; CC: -- cuerpo calloso; F: fórnix; CA: comisura anterior; NPop: núcleos preópticos; NAn: núcleo anterior; NSop: núcleo supraóptico; NSCh: núcleo supraquiasmático; NDM: núcleo -- dorsomedial; NVN: núcleo ventromedial; NAR: núcleo arcuato; NP: núcleo posterior; NM: -- núcleos mamilares; QOp: quiasma óptico; I: infundíbulo (Tomado del Atlas de König & -- Klippel, 1963).



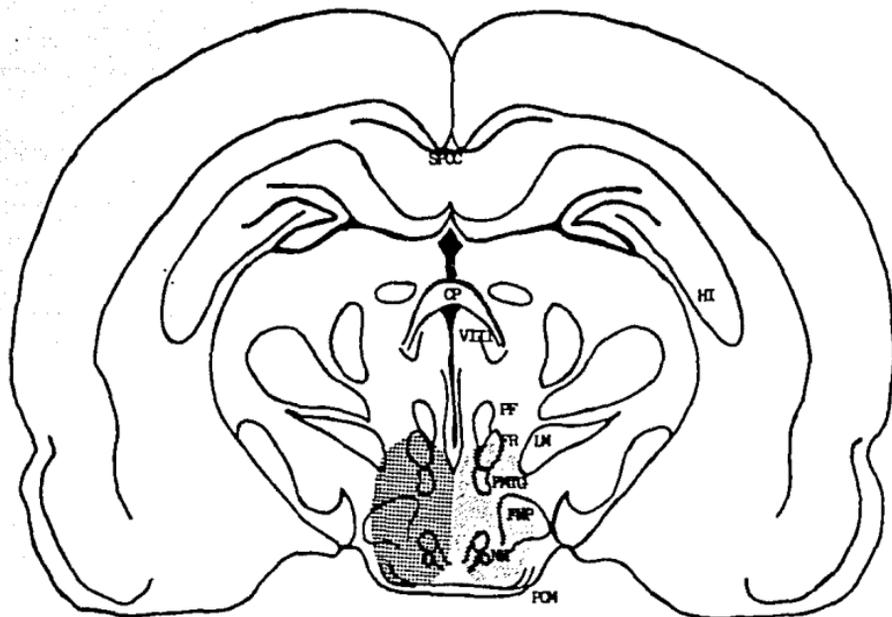
A 6360 um

ESQUEMA 3 .- Representación esquemática de la extensión de la lesión por radiofrecuencia en el lado derecho [shaded] e izquierdo [hatched] del hipotálamo anterior. TCC: tronco del --- cuerpo calloso; CFV: comisura ventral del fórnix; GP: globus pallidus; F: fórnix; ---- VIII: tercer ventrículo; FMP: fascículo medial prosencefálico; HL: área hipotalámica lateral; NAn: núcleo anterior; NSCh: núcleo supraquiasmático; NSop: núcleo supraóptico; QOp: quiasma óptico (Tomado del Atlas de König & Klippel, 1963).



A 4389 um

ESQUEMA 4 .- Representación esquemática de la extensión de la lesión por radiofrecuencia en el lado derecho (hachurado) e izquierdo (punteado) del hipotálamo medio. TCC: tronco del cuerpo calloso; HI: hipocampo; TM: tálamo; Re: nucleus reuniens; F: fórnix; FMP: fascículo -- medial prosencefálico; FMT: fascículo mamilotalámico; HL: área hipotalámica lateral; V: tercer ventrículo; NDM: núcleo dorsomedial; NVM: núcleo ventromedial; NAR: núcleo arcuato (Tomado del Atlas de König & Klippel, 1963).



A 2790 um

ESQUEMA 5 .- Representación esquemática de la extensión de la lesión por radiofrecuencia en el lado derecho (hatched) e izquierdo (white) del hipotálamo posterior. SPCG: splenium del cuerpo calloso; CP: comisura posterior; HI: hipocampo; VIII: tercer ventrículo; PF: -- núcleo parafascicular; FR: fascículo retroflexo; LN: lemnisco medial; PCN: pedúnculo de los cuerpos mamilares; FMTG: fascículo mamilotegmental; NN: núcleos mamilares (Tomado del Atlas de König & Klippel, 1963).

hipotálamo. Comparados con el grupo de animales con operación falsa, los animales con lesión en el hipotálamo anterior (derecho o izquierdo) tardaron más en recuperar su ciclo estral. En cambio, los animales con lesión unilateral en el hipotálamo medio o en el hipotálamo posterior recuperaron su ciclo en un tiempo semejante al grupo de operación falsa. Menos del 20% de los animales con lesión unilateral del hipotálamo anterior recuperaron su patrón de ciclicidad, mientras que en los grupos con lesión unilateral del hipotálamo medio o del hipotálamo posterior la modificación del ciclo estral fue semejante a la del grupo con operación falsa.

TABLA 1. MEDIA \pm e.e.m. DEL TIEMPO DE RECUPERACION (días) Y TASA DE ANIMALES QUE RECUPERAN EL CICLO VAGINAL (No. de animales cíclicos/número de animales tratados) DESPUES DE LESION EN EL LADO DERECHO O IZQUIERDO DEL HIPOTALAMO ANTERIOR (HA), MEDIO (HM) O POSTERIOR (HP).

GRUPO	TIEMPO DE RECUPERACION	TASA DE RECUPERACION
Operación Falsa	9 \pm 1	12/14
HA derecho	19,21 [‡]	2/11 [‡]
HA izquierdo	16 \pm 3 [‡]	3/16 [‡]
HM derecho	6 \pm 2	7/10
HM izquierdo	11 \pm 2	7/10
HP derecho	11 \pm 2	6/6
HP izquierdo	10 \pm 3	6/6

[‡] p < 0.05 vs Operación Falsa (Prueba de Ji Cuadrada)

Dado que los resultados de la tasa ovulatoria, del número de ovocitos liberados por animal ovulante y del peso de los ovarios del grupo con operación falsa no fueron significativamente diferentes a los del grupo testigo absoluto, sus datos se agruparon para formar un grupo testigo único.

Las lesiones unilaterales en el hipotálamo anterior disminuyeron la tasa ovulatoria de los animales hasta en un 50%, mientras que las lesiones unilaterales en el hipotálamo medio y posterior no la modificaron respecto al grupo testigo (tabla 2).

TABLA 2. TASA DE ANIMALES OVULANTES (Número de animales que ovularon/Número total de animales tratados) CON LESION EN EL LADO DERECHO O IZQUIERDO DEL HIPOTALAMO ANTERIOR (HA), MEDIO (HM) O POSTERIOR (HP) AUTOPSIADOS EN EL ESTRO VAGINAL DESPUES DE DOS CICLOS CONSECUTIVOS DE IGUAL DURACION O DESPUES DE 30 DIAS.

GRUPO	PROPORCION	PORCENTAJE
Testigo	24/24	100
HA derecho	6/11 *	55
HA izquierdo	8/16 *	50
HM derecho	10/10	100
HM izquierdo	10/10	100
HP derecho	6/6	100
HP izquierdo	5/6	83

* p < 0.05 vs Testigo (Prueba de probabilidad exacta de Fisher)

Cuando se comparan los resultados del número de ovocitos liberados por el ovario derecho e izquierdo por animal ovulante, con el grupo testigo, se observa que las lesiones unilaterales del hipotálamo anterior, medio o posterior no modificaron el número total ovocitos liberados por ambos ovarios. Sin embargo, la lesión unilateral del hipotálamo medio provocó aumento del número de ovocitos liberados por el ovario derecho, sin modificar los del ovario izquierdo (tabla 3).

TABLA 3. MEDIA \pm e.s.m. DEL NÚMERO DE OVOCITOS LIBERADOS POR ANIMAL OVULANTE (n) CON LESIÓN EN EL LADO DERECHO O IZQUIERDO DEL HIPOTÁLAMO ANTERIOR (HA), MEDIO (HM) O POSTERIOR (HP) AUTOPSIADOS EN EL ESTRO VAGINAL DESPUES DE DOS CICLOS CONSECUTIVOS DE IGUAL DURACION O DESPUES DE 30 DIAS.

GRUPO	n	OVARIO DERECHO	OVARIO IZQUIERDO	AMBOS OVARIOS
Testigo	24	4.6 \pm 0.5	5.7 \pm 0.5	10.3 \pm 0.7
HA derecho	6	3.2 \pm 1.1	6.0 \pm 1.0	9.2 \pm 1.5
HA izquierdo	8	3.4 \pm 1.2	5.8 \pm 0.6	9.1 \pm 1.7
HM derecho	10	6.0 \pm 0.8	4.0 \pm 0.7	10.0 \pm 0.9
HM izquierdo	10	6.7 \pm 0.9	4.1 \pm 0.8	10.8 \pm 0.7
HP derecho	6	5.2 \pm 0.7	3.7 \pm 0.8	8.8 \pm 0.9
HP izquierdo	5	3.6 \pm 1.1	5.0 \pm 0.5	8.6 \pm 0.9

* p < 0.05 vs Testigo (AMDEVA seguida de Prueba de Duncan)

** p < 0.05 vs Ovario Derecho del mismo grupo (Prueba de "t" de Student)

La lesión unilateral del hipotálamo anterior no modificó el peso de los ovarios. En cambio, el peso de ambos ovarios aumentó en los animales con lesión del lado derecho del hipotálamo medio o posterior, aunque este aumento dependió del área hipotalámica lesionada y del ovario considerado. En los animales con lesión en el hipotálamo medio derecho sólo el ovario contralateral a lesión aumentó de peso, mientras que la lesión del hipotálamo posterior derecho aumentó el peso del ovario ipsilateral a la misma. La lesión del lado izquierdo del hipotálamo medio o del hipotálamo posterior no modificó este parámetro (tabla 4).

TABLA 4 . MEDIA \pm e.s.m. DEL PESO (mg / 100 g de peso) DEL OVARIO DERECHO, IZQUIERDO Y MASA OVARICA DE LOS ANIMALES (N) CON LESION UNILATERAL EN EL HIPOTALAMO ANTERIOR (HA), MEDIO (HM) O POSTERIOR (HP) AUTOPSIADOS EN EL ESTRO VAGINAL DESPUES DE DOS CICLOS CONSECUTIVOS DE IGUAL DURACION O DESPUES DE 30 DIAS.

GRUPO	N	OVARIO DERECHO	OVARIO IZQUIERDO	MASA OVARICA
Testigo	24	12.2 \pm 0.6	12.4 \pm 0.5	24.6 \pm 0.9
HA derecho	11	12.3 \pm 0.7	13.1 \pm 1.1	25.7 \pm 1.6
HA izquierdo	16	11.0 \pm 1.0	12.1 \pm 0.9	23.1 \pm 1.8
HM derecho	10	14.9 \pm 1.1	15.2 \pm 0.9	30.1 \pm 1.5
HM izquierdo	10	12.7 \pm 0.3	13.0 \pm 0.5	25.7 \pm 0.5
HP derecho	6	15.8 \pm 1.0	14.3 \pm 1.8	30.1 \pm 2.5
HP izquierdo	6	13.4 \pm 1.1	12.9 \pm 0.7	26.2 \pm 1.5

* p < 0.05 vs Testigo (AMDEVA seguida de Prueba de Duncan)

DISCUSION

Los resultados del presente estudio apoyan la hipótesis de la existencia de asimetría central en los mecanismos neuroendócrinos que regulan la función del ovario. Muestran además, que el hipotálamo anterior, medio o posterior participan en forma diferente en la regulación del ciclo estral y la ovulación y que los efectos de la lesión en el hipotálamo medio sobre la ovulación del ovario derecho son diferentes a los del ovario izquierdo.

En la rata adulta, para mantener el patrón del ciclo estral y la ovulación en se requiere que el hipotálamo anterior mantenga su integridad, ya que la lesión unilateral a este nivel modificó el patrón del ciclo estral, disminuyó el número de animales que lo recuperaron luego de la cirugía, así como la tasa de animales ovulantes, aunque el número de ovocitos liberados por animal ovulante no se modificó.

El "centro cíclico" que regula la secreción de gonadotropinas se localiza en el Área preóptica y en el núcleo supraquiasmático (2, 3, 4). Nuestros resultados sugieren que la participación neuroendócrina de uno de los lados del hipotálamo anterior, al estar ausente el otro, no es capaz de mantener el patrón de ciclicidad pero sí el número de ovocitos liberados por animal ovulante.

La lesión bilateral completa o parcial del Área preóptica media provoca diestro permanente pero no bloquea la ovulación

(6), pero si la lesión abarca al núcleo anterior, el animal presenta estro vaginal persistente y no ovula (2, 6). En nuestro caso, la mayoría de los animales mostraron periodos alternados de diestro o estro persistente, seguidos en algunos casos por ciclos irregulares. Los pocos animales que recuperaron el ciclo estral, presentaron un periodo de diestro prolongado antes de recuperar su ciclo. Estos resultados podrían ser explicados por el hecho de que la lesión unilateral abarcó tanto al área preóptica anterior como al núcleo anterior del hipotálamo.

Dado que las lesiones unilaterales del hipotálamo medio o del posterior no alteraron significativamente el patrón de ciclicidad de los animales, independientemente del lado lesionado, y que el tiempo en que recuperaron el ciclo estral después de la operación es relativamente corto, la falta de información del lado derecho o izquierdo del hipotálamo que participa en la regulación del ciclo estral, es compensada por la que se origina del otro lado.

Cuando se lesionó el el lado derecho o izquierdo del hipotálamo medio, el ovario derecho compensó la disminución del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo, ya que el número de ovocitos liberados por el ovario derecho aumentó, mientras que los liberados por el ovario izquierdo tendieron a disminuir.

Varios autores (8, 10, 13) han mostrado que el ovario izquierdo libera mayor número de ovocitos que el derecho y que

cuando se modifica quirúrgica o farmacológicamente la inervación de la gónada, la capacidad de respuesta ovulatoria del ovario izquierdo es menor a la del derecho. Por lo tanto, la respuesta ovulatoria asimétrica de los ovarios a la lesión unilateral del hipotálamo medio podría estar reflejando alguna alteración en la información nerviosa que llega a cada ovario.

Según los resultados del presente estudio, la regulación de la ovulación y del peso de los ovarios presentan diferencias que no parecen depender exclusivamente de la secreción de las gonadotropinas, ya que la lesión del hipotálamo anterior no modificó el número de ovocitos liberados por animal ovulante ni el peso del ovario, mientras que la lesión en el hipotálamo medio o el posterior no modificó la cuota ovulatoria pero aumentó el peso de ambos ovarios. Esta idea se apoya en el hecho de que la lesión bilateral del hipotálamo anterior provoca ovario poliquístico y estro vaginal persistente, mientras que la lesión del hipotálamo medio provoca diestro continuo y disminución del peso del ovario (2), por lo que se puede suponer que la información neural que proviene del hipotálamo medio o del hipotálamo posterior estaría relacionada con la regulación del crecimiento y el desarrollo de los diferentes compartimentos del ovario más que con el proceso ovulatorio.

CONCLUSIONES

- 1) Las regiones anterior, media y posterior del hipotálamo participan de manera diferente en los mecanismos que regulan el ciclo estral, la ovulación y el peso de los ovarios.
- 2) Para que el animal mantenga su patrón de ciclicidad es necesaria la integridad de ambos lados del hipotálamo anterior.
- 3) La falta de información eferente de uno de los lados del hipotálamo anterior disminuye la tasa ovulatoria, aunque el número de ovocitos liberados por animal ovulante sea semejante al del grupo testigo.
- 4) La falta de información nerviosa unilateral que proviene del hipotálamo medio o del posterior no afecta la regulación del patrón del ciclo estral del animal.
- 5) Cuando se lesiona uno de los lados del hipotálamo medio, la respuesta ovulatoria del ovario izquierdo es diferente a la del derecho.
- 6) La información que proviene del hipotálamo medio tendría un papel estimulador en la ovulación del ovario izquierdo e inhibidor en el ovario derecho.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BAKALKIN, G.Y., V.V. TSIVEZOV, E.A. SJUTKIN, S.P. VESELOVA, I.D. NOVILDOV & D.G. KRIVOSHEEV (1984). Lateralization of LH-RH in the rat hypothalamus. *Brain Research* 296: 361-364
- 2.- BARRACLOUGH, C.A. (1973). Sex steroid regulation in reproductive neuroendocrine processes. En: "Handbook of Physiology", Sección 7. Vol. II. Capítulo 2. Eds. R.O. Greep & E.B. Astwood. American Physiological Society, Washington, D.C. pp. 29-52
- 3.- BARRACLOUGH, C.A. (1983). The role of catecholamines in the regulation of gonadotropin secretion. *Acta Morphologica Hungarica* 31: 101-116
- 4.- BARRACLOUGH, C.A. & P.M. WISE (1982). The role of catecholamines in the regulation of pituitary luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion. *Endocrine Reviews* 3: 91-119
- 5.- CAMP, D.M., T.E. ROBINSON & J.B. BECKER (1984). Sex differences in the effects of early experience on the development of behavioral and brain asymmetries in rats. *Physiology & Behavior* 33: 433-439
- 6.- CLEMENS, J.A., E.B. SMALSTIG & B.D. SAWYER (1976). Studies on the role of the preoptic area in the control of reproductive function in the rat. *Endocrinology* 99: 728-735
- 7.- CROWLEY, W.R. & F.P. ZELMAN (1981). Neurotransmitter systems: Anatomy and pharmacology. En: "Neuroendocrinology of reproduction: Physiology and behavior". Section I. Chapter 4. Edt. N.T. Adler. Plenum Press. New York & London. pp. 65-82
- 8.- CRUZ, M.E., R. CHAVEZ & R. DOMINGUEZ (1986). Ovulation, follicular growth and ovarian reactivity to exogenous gonadotropins in adult rats with unilateral or bilateral section of the vagi nerves. *La Revista de Investigación Clínica* 38: 167-171
- 9.- CHAPPEL, S.C., A.U. AGUIRRE & C. COUTIFARIS (1983). Biosynthesis and secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocrinology Reviews* 4: 179-192

- 10.- CHAVEZ, R., M.E. CRUZ & R. DOMINGUEZ (1987). Differences in the ovulation rate of the right or left ovary in unilaterally ovariectomized rats: Effect of ipsi and contralateral vagus nerve on the remaining ovary. *Journal Endocrinology* 113: 397-401
- 11.- DIAMOND, M.C., G.A. DOWLING & R.E. JHONSON (1981). Morphologic cerebral asymmetry in male and female rats. *Experientia Neurologia* 71: 261-268
- 12.- DOMINGUEZ, R., R. CHAVEZ & M.E. CRUZ . Regulación del crecimiento y el desarrollo folicular. (En Prensa)
- 13.- DOMINGUEZ, R., M.E. CRUZ & R. CHAVEZ (1988). Differences in the ovulatory ability between the right and left ovary are related to ovarian innervation. *Serono Symposia, U.S.A.*
- 14.- DOMINGUEZ, R., C.M. GAITAN, S.A. MENDEZ & A. ULLDA-AGUIRRE (1987). Effects of catecholaminergic blockade by haloperidol or propranolol at different stages of the oestrous cycle on ovulation and gonadotrophin levels in the rat. *Journal Endocrinology* 113: 37-44
- 15.- ELLENDORFF, F. & N. PARVIZI (1980). Role of extrahypothalamic centers in neuroendocrine integration. In: "The endocrine functions of the brain". Chapter 14. Edt. Motta M. Raven Press. New York. pp. 297-315
- 16.- ERICKSON, G.F. (1982). Follicular maturation and atresia. In: "The Gonadotropins: Basic science and clinical aspects in females". Serono Symposium No.42. Eds. Flamigni C. and J.R. Givens. Academic Press. New York & London. pp. 177-185
- 17.- EVERETT, J.W., C.H. SAWYER & J.E. MARKEE (1949). A neurogenic timing factor in control of the ovulatory discharge of luteinizing hormone in the cycle rat. *Endocrinology* 44: 234-250
- 18.- FLERKO, B. (1970). Control of follicle stimulating and luteinizing hormone secretion. En: "The Hypothalamus". Eds. Martini L., M. Motta & F. Fraschini. Academic Press. New York and London. pp. 351-363
- 19.- FUKUDA M., K. YAMANOUCHI, Y. NAKANO, H. FURUYA & Y. ARAI (1984). Hypothalamic laterality in regulating gonadotropic function: unilateral hypothalamic lesion and ovarian compensatory hypertrophy. *Neuroscience Letters* 51: 365-370

- 20.- FEDER, H.H. (1981). Estrous cyclisity in mammals. En: "Neuro-endocrinology of Reproduction: Physiology and Behavior". Section III. Chapter 10. Edt. Adler N.T. Plenum Press. New York & London. pp. 279-308
- 21.- GALABURDA, A.M., M. LEMAY, T.L. KEMPER & N. GESCHWIND (1978). Right-left asymmeries in the brain. Science 199: 852-856
- 22.- GERENDAI, I. & B. HALASZ (1976). Hemigonadectomy-induced unilateral changes in the protein-synthesizing activity of the rat hypothalamic arcuate nucleus. Neuroendocrinology 21: 331-337
- 23.- GERENDAI, I., W. ROTSYTEIN, B. MARCHETTI & V. SCAPAGNINI (1979). LH-RH content changes in the mediobasal hypothalamus after unilateral ovariectomy. In: "Neuroendocrinology: Biological and clinical aspects". Proceedings of Seroeno Symposia. Vol. 19. Edt. Polleri A. & R. MacLeod. Academic Press. New York. pp. 97-102
- 24.- GLICK, S.D., D.A. ROSS & L.B. HOUGH (1982). Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. Brain Research 234: 53-63
- 25.- HANSEN, S., T.C. PERRY & J.A. WADA (1972). Amino acid analysis of speech areas in human brain, absence of left-right asymmetry. Brain Research 45: 318-320
- 26.- HARRISON, R.J. & B.J. WEIR (1977). Structure of the mammalian ovary. In: "The ovary". Second edition. Vol. 1. Eds. Zuckerman P.L. and B.J. Weir. Academic Press. New York. pp. 113-184
- 27.- HUNG, C.R., J.S. HONG & S.C. BONDY (1982). Lack of asymmetrical distribution of receptor bindingsites and of neurally active peptides within rat brain. Neuroscience 7: 2295-2298
- 28.- KALRA, S.P. (1974). Role of estrogen in the restoration of LH release following stimulation of partially deafferentated hypothalamus in rat. Brain Research 68: 297-307
- 29.- KUPFERMANN, I. (1985). Hypothalamus, limbic system and cerebral cortex: Homeostasis and arousal. In: "Principles of neural science". Second Edition. Section VIII. Chapter 46. Eds. Kandel E.R. & J.H. Schwartz. Elsevier. New York. pp. 608-625

- 30.- KONIG, J.F.R. & R.A. KLIPPEL (1963). The rat brain: A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Williams and Wilkins Company. Baltimore.
- 31.- LUNA, L.G. (1975). Manual of histology staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology. McGraw Hill Book Company. New York. pp. 21 y 52
- 32.- McCANN, S.M., S.M. OJEDA, E. VIJAYAN & R.L. MOSS (1978). LH-releasing hormone (LHRH), its localization, mechanism of release and action in the anterior pituitary and CNS. In: "Clinical psychoneuroendocrinology in reproduction". Eds. Carrenza, L., P. Pancheri & L. Zichella. Academic Press. New York. pp. 57-69
- 33.- McGLONE J. (1980). Sex differences in human brain asymmetry: A critical survey. Behavior Brain Science. 3: 215-263
- 34.- MIZUNUMA, H., L.R. De PALATIS & M. McCANN (1983). Effect of unilateral orchidectomy on plasma FSH concentration: Evidence for direct neural connection between testes and CNS. Neuroendocrinology 37: 291-296
- 35.- MORA, F., J.M. PEINADO & R.D. MYERS (1984). Symmetrical distribution of amino acid neurotransmitters in the right and left cerebral cortex of the brain. Neurochemical Research 9: 1109-1115
- 36.- MORALES, L., A. FLORES, A. ULLOA-AGUIRRE & R. DOMINGUEZ (1986). Desplazamiento de los niveles plasmáticos de FSH y LH inducido por la hemicastración a lo largo del ciclo estral de la rata hembra. XI Reunion Anual de AIBIR. Puerto Vallarta, Jalisco. México. pp. 171-196
- 37.- MOYER, K.E. (1984). Neuroanatomía. Interamericana. México. pp. B-232
- 38.- MULLER, E.E., G. NISTICO & U. SCAPAGNINI (1977). Neurotransmitters and anterior pituitary function. Academic Press. New York. pp. 1-322
- 39.- NANCE, D.M. & W.H. MOGER (1982). Ipsilateral hypothalamic deafferentation blocks the increase in serum FSH following hemicastration. Brain Research Bulletin 8: 299-302.
- 40.- NANCE, D.M., J.P. WHITE & W.H. MOGER (1983). Neural regulation of the ovary: Evidence for hypothalamic asymmetry in endocrine control. Brain Research Bulletin 10: 353-355

- 41.- DKE, A., R. LEWIS & R.N. ADAMS (1980). Hemispheric asymmetry of norepinephrine distribution in the rat thalamus. *Brain Research* 188: 269-272
- 42.- PALKOVITS, M. (1980). Functional anatomy of the "endocrine" brain. In: "The endocrine functions of the brain". Chapter 1. Edt. Motta M. Raven Press. New York. pp. 1-16
- 43.- PORTER, J.C., D.D. NANSEL, G.A. GUDELSKY, M.M. FOREMAN, N.S. PILOTTE, C.R. PARKER Jr., G.H. BURROWS, G.W. PAFES & J.D. MADDEN (1980). Neuroendocrine control of gonadotropin secretion. *Federation Proc.* 39: 2896-2901
- 44.- RAMIREZ, V.D., H.M. FEDER & C.H. SAWYER (1984). The role of brain catecholamines in the regulation of LH secretion: A critical inquiry. In: "Frontiers in neuroendocrinology". Vol. B. Chapter 2. Eds. Martini, L. & W.F. Ganong. Raven Press. New York. pp. 27-71
- 45.- RICHARDS, J.S. (1978). Hormonal control of follicular growth and maturation in mammals. In: "Vertebrate ovary". Edt. Jones R.E. Plenum Press. New York. pp. 331-360
- 46.- SAWYER, C.H. & D.K. CLIFTON (1980). Aminergic innervation of the hypothalamus. *Federation Proc.* 39: 2889-2895
- 47.- SKINNER, J.E. (1975). *Neurociencia*. Trillas. México. pp. 103-257
- 48.- TASAKA, K., A. MIYAKE, T. SAKUMOTO & I. AONO (1985). Dopamine decreases release of luteinizing hormone releasing hormone from superfused rat mediobasal hypothalamus. *Journal Endocrinology Investigation* 8: 373-376
- 49.- STUMPF, W.E. (1980). Anatomical distribution of steroid hormone target neurons and circuitry in the brain. In: "The endocrine functions of the brain". Chapter 3. Edt. Motta M. Raven Press. New York. pp. 43-47
- 50.- WEINER, R.I., R.A. GORSKI & C.H. SAWYER (1971). Hypothalamic catecholamines and pituitary gonadotropic function. In: "Brain endocrine interaction median eminence: Structure and function". International Symposium. Munich. pp. 236-244