



44
2ej

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE CIENCIAS

Los Efectos de la Lesión Unilateral de la
Formación Reticulada Mesencefálica
Sobre el Ovario

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
B I O L O G O
P R E S E N T A
Alejandro Daniel Domínguez González

FALLA DE ORIGEN

MEXICO. D. F.

OCTUBRE DE 1991



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.

I RESUMEN

En el presente estudio se analizan los efectos de la lesión unilateral o bilateral, por radiofrecuencia, de la sustancia gris periacueductal (SGPA) y los efectos del bloqueo farmacológico con reserpina de las neuronas catecolaminérgicas de la misma área (SGPA) en diestro 1 y proestro, sobre el ciclo estral y la ovulación de la rata adulta.

Ninguna de las lesiones en la SGPA altera la tasa de animales ovulantes ni el patrón de ciclicidad. La lesión unilateral en el lado izquierdo de la provoca el aumento del número de ovocitos liberados por el ovario ipsilateral a la lesión (7.1 ± 0.5 vs. 4.5 ± 0.5 , $P < 0.01$ vs testigo). No se observan cambios significativos en los pesos de los ovarios, el útero o la hipófisis.

La lesión unilateral derecha no provoca cambios significativos en ninguno de los parámetros estudiados.

En los animales con lesión bilateral de la SGPA el peso del útero es mayor que el de los animales sin tratamiento (416 ± 12.8 vs. 323 ± 12.8 , $P < 0.01$). También se incrementa el peso de la hipófisis (17.2 ± 1.2 vs. 13.4 ± 0.6 , $P < 0.05$).

Los resultados del implante de reserpina, sin tomar en cuenta el día del ciclo en que se realiza el bloqueo farmacológico, no evidencian cambio en ninguno de los parámetros estudiados. Sin embargo, cuando el implante bilateral de reserpina se efectúa en el día de diestro 1, la tasa de animales ovulantes disminuye, con respecto al grupo de implante de colesterol ($1/5$ vs. $6/7$, $P < 0.05$). También se observa decremento en el peso de los ovarios (42.1 ± 5.8 vs. 52.2 ± 3.0 , $P < 0.05$) y de la hipófisis (9.5 ± 0.9 vs. 14.1 ± 1.5 , $P < 0.05$).

El implante en el día del proestro no modifica la tasa de animales ovulantes de ninguno de los grupos experimentales. El implante de reserpina en el lado derecho de la SGPA se acompaña de la disminución del número de ovocitos liberados por el ovario contralateral al lado del implante (2.6 ± 0.5 vs. 5.3 ± 0.7 , $P < 0.05$) y el peso de ese mismo ovario (21.6 ± 1.9 vs. 27.6 ± 2.1 , $P < 0.05$).

Estos resultados muestran que la sustancia gris periacueductal participa en la modulación de las funciones del ovario. La presencia de una de las porciones de la SGPA es suficiente para mantener el sistema que regula la liberación de los ovocitos. Al parecer la información neural de naturaleza catecolaminérgica que se origina en esta región en el día de diestro 1 es fundamental para que se produzca la ovulación.

II INTRODUCCION

La comunicación entre las células es necesaria para regular el desarrollo y la organización del individuo, así como para modular sus diversas actividades. Las células endócrinas y nerviosas están altamente especializadas para este trabajo y actúan conjuntamente en la coordinación de las diferentes funciones de los millones de células que componen un organismo complejo.

El avance en el estudio de las ciencias biológicas ha permitido comprender un poco más el modo en que se lleva a cabo esta comunicación. Se ha llegado a la conclusión de que los sistemas nervioso, endócrino y también el sistema inmunitario, conforman un intrincado mecanismo de comunicación y regulación con múltiples capacidades o modos de acción.

Desde hace más de cien años se conoce la existencia de las asimetrías funcionales del sistema nervioso humano, particularmente a nivel hemisférico que es donde se controlan la mayoría de las actividades que son propias del hombre. Recientemente se ha descubierto que esta especialización lateralizada se presenta en otras regiones del sistema nervioso y también en algunas glándulas del sistema endócrino.

El presente trabajo se realizó con el fin de acrecentar el conocimiento sobre los mecanismos neuroendócrinos que regulan las funciones del ovario y de evidenciar algunas de las asimetrías que presenta el proceso.

2.1. La estructura y las funciones del ovario.

El ovario de los mamíferos es una glándula endócrina pareada que se localiza en la parte superior de la cavidad pélvica a ambos lados del útero. Cada ovario está unido por su borde anterior o hiliar a la cara posterior del ligamento ancho, por un pliegue del peritoneo, el mesovario, donde se localizan los vasos sanguíneos que llegan al hilio (12, 57).

En su estructura histológica destacan tres compartimientos: el folicular, el luteal y el intersticial.

El compartimiento folicular incluye los folículos primordiales, en desarrollo y atrésicos; el luteal a los cuerpos lúteos y el intersticial, a la glándula intersticial, el tejido conjuntivo, los vasos sanguíneos y los nervios (29, 51, 63) (fig. 1).

Las principales funciones del ovario son la secreción de hormonas (estrógenos, progesterona, inhibina, polipéptidos y andrógenos) y la maduración y liberación del gameto femenino.

La expulsión del óvulo desde el folículo hacia la luz del oviducto se conoce como ovulación. Este es un evento periódico que para llevarse a cabo requiere de una serie de procesos previos en los que participan el hipotálamo, la hipófisis y el ovario, los cuales se comunican entre sí por señales hormonales y nerviosas (30, 33, 67, 79).

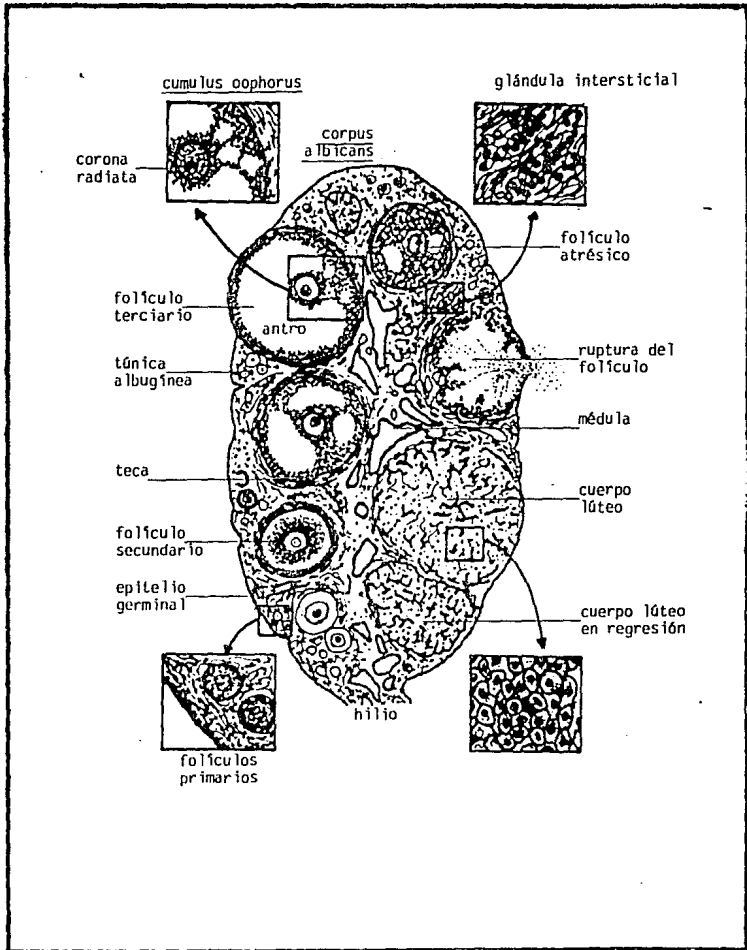


Figura 1. Esquema representativo de un corte de ovario. (Adaptado de Turner (1976) tomado de la ref. 29.)

2.2. La regulación de las funciones del ovario.

La comunicación entre neuronas y entre las neuronas y las células endócrinas está mediada por señales químicas. Las neuronas pueden enviar información de dos modos diferentes, por medio de neurotransmisores o de neurohormonas (65). Actualmente, las diferencias entre estas dos vías no están suficientemente definidas, pero se acepta que los neurotransmisores son sustancias que actúan a nivel sináptico, mientras que las neurohormonas son liberadas al torrente sanguíneo y actúan sobre órganos blancos situados fuera del sistema nervioso (65, 74).

Una misma sustancia puede actuar como neurotransmisor o neurohormona, lo que depende del sitio donde sea liberada. Además, las neuronas que generalmente tienen cientos o miles de botones terminales, pueden servir como base estructural para ambos tipos de secreción (74).

Las hormonas son sustancias sintetizadas por las células de las glándulas endócrinas y secretadas al torrente sanguíneo, por donde viajan hacia el órgano blanco (29). Las funciones del ovario son reguladas por el factor liberador de las gonadotropinas (GnRH, sus siglas en inglés), el complejo gonadotrópico de origen hipofisiario (la hormona estimulante del folículo [FSH], la hormona luteinizante [LH] y la prolactina), neurotransmisores, neurohormonas y las propias hormonas ováricas (29, 30, 33, 52) (fig. 2).

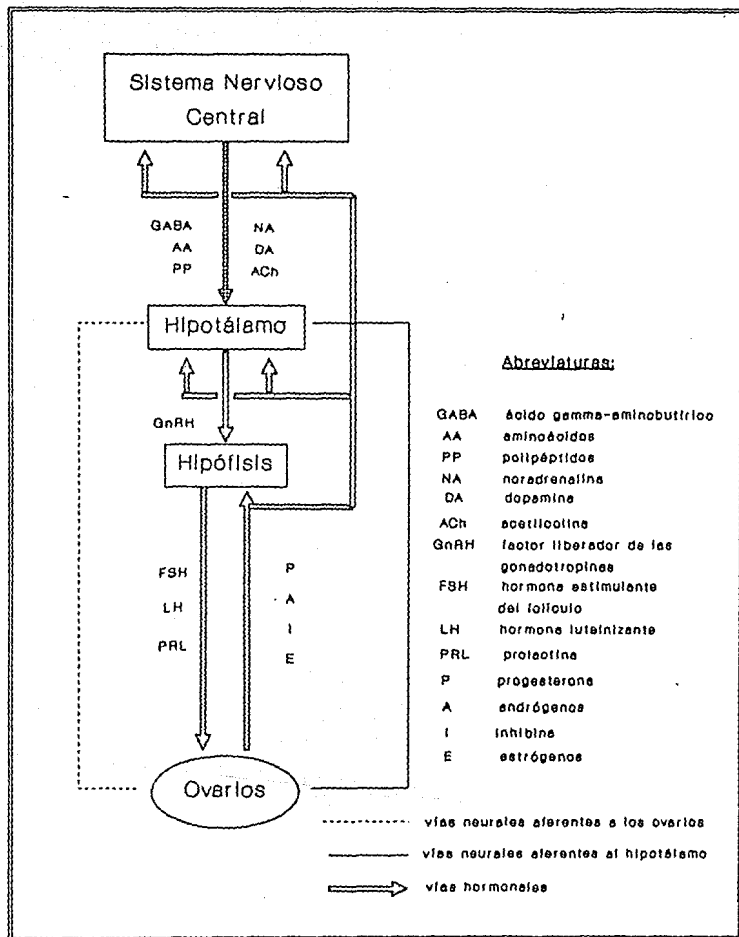


Figura 2. Modelo de la regulación neuroendócrina del ovario.

Neuronas especializadas del hipotálamo que se localizan en varios de sus núcleos envían sus proyecciones a la eminencia media y al *tuber cinereum* donde secretan la GnRH. La GnRH difunde hacia los capilares del sistema portahipofisiario y es transportada directamente hacia los senos de la adenohipófisis (33).

La GnRH es un decapeptido que se encuentra en alta concentración en el tallo infundibular y la eminencia media. Otras áreas hipotalámicas donde se ha registrado la presencia de esta neurohormona, en cantidades menores pero significativas, son el hipotálamo anterior, el núcleo supraquiasmático y la porción rostral del área preóptica (7, 9, 61).

Existen dos diferentes formas de secreción de la GnRH: la tónica, que mantiene las concentraciones plasmáticas basales de FSH y LH, cuya liberación es controlada por los núcleos ventromedial y arcuato del hipotálamo; y la fásica, que estimula la liberación preovulatoria de las gonadotropinas en la tarde del proestro y es controlada por el área preóptica anterior y el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (6, 86).

A su vez, la liberación de GnRH es regulada por un complejo sistema de señales químicas, principalmente hormonas ováricas y neurotransmisores (86, 90). En este sentido uno de los sistemas de neurotransmisión más estudiados es el sistema catecolaminérgico, en particular la noradrenalina (4, 5, 6).

Diversos resultados experimentales hacen suponer que la noradrenalina actúa sobre las terminales nerviosas de las neuronas peptidérgicas de la región del área preóptica anterior (POA) y del área hipotalámica anterior (AHA), donde estimula la liberación de GnRH (14, 75, 79). De igual manera actúa la noradrenalina que se libera en la eminencia media (4, 31, 36, 37).

Si bien la noradrenalina modula la secreción de GnRH a nivel del hipotálamo, existen evidencias de que los somas neuronales del sistema noradrenérgico que "inerva" POA, AHA y la eminencia media, se localizan en regiones extrahipotalámicas, principalmente en el mesencéfalo (9).

2.3. El ciclo estral de la rata.

El término "estro" proviene del latín oestrus y este a su vez del griego oistros, que significa tábano, aguijón o frenesí. Este término lo acuñó Heape en el año 1900 para describir el periodo de deseo sexual de la hembra y distinguirlo del celo del macho (53).

La rata es un mamífero poliéstrico continuo no estacional, ya que presenta ciclos estrales durante todo el año. Otros animales tienen ciclos ováricos de diferente duración. Por ejemplo, la oveja es un mamífero monoéstrico que ovula sólo una vez al año, mientras que la perra es un poliéstrico estacional que presenta dos estros al año, uno en

primavera y otro en otoño.

La ovulación en la rata es un evento espontáneo, a diferencia de lo que ocurre en mamíferos como la coneja, la gata o el hurón hembra, en las que es necesario el estímulo del apareamiento para que se liberen los ovocitos, fenómeno conocido como ovulación refleja (78).

La ovulación en la rata ocurre cada cuatro o cinco días. Por las características del exudado vaginal, en su ciclo estral se reconocen cuatro etapas: diestro 1, diestro 2, proestro y estro, día de la ovulación. La duración promedio de cada una de estas etapas es la siguiente: diestros 1 y 2 de 61 a 65 horas, proestro de 12 a 14 horas y estro de 25 a 27 horas (4, 33). Aquellos animales que después de la ovulación presentan cuerpos lúteos con vida media prolongada tienen otra etapa en su ciclo estral que se conoce como metaestro.

Las diferentes etapas del ciclo estral están determinadas por los cambios que producen las hormonas hipofisarias (FSH y LH) y ováricas (estrógenos) sobre el sistema reproductor y la conducta del animal.

En la mañana de diestro 1 las concentraciones plasmáticas de FSH, LH y estrógenos se encuentran en sus niveles basales. La cantidad de FSH y LH circulante presente es baja, pero suficiente para estimular el crecimiento de los folículos ováricos y la secreción de estradiol.

A partir de este momento, las concentraciones plasmáticas de estradiol aumentan y alcanzan su máximo en la

mañana del proestro, después de lo cual caen rápidamente hasta sus valores basales y permanecen así hasta la tarde del primer día de diestro. Las concentraciones plasmáticas de la FSH y LH que se habían mantenido bajas, aumentan vertiginosamente alrededor de las 13:00 horas del proestro, después del pico de estrógenos y alcanza concentraciones máximas entre las 17:00 y 19:00 horas del mismo día (fig.3). Este aumento repentino de la LH es el impulso preovulatorio necesario para que se produzca la liberación de los ovocitos desde sus folículos.

La liberación tónica y fásica de la LH presentan un patrón de secreción pulsátil. Estas pulsaciones se presentan cada 55 a 60 minutos y liberan entre 15 y 40 ng/ml/pulso. Durante la tarde del proestro aumenta la frecuencia de los pulsos, 6 pulsos en 3 horas, y la cantidad de LH liberada por pulso, alcanzando valores de 600 ng/ml/pulso (38). La secreción de FSH presenta pulsos similares a los descritos para la LH, pero con frecuencia menor (4 pulsos en 3 horas) (58).

Durante las primeras horas de la mañana del estro se presenta un aumento secundario, corto, en la concentración plasmática de FSH, la que regresa a su nivel basal para la tarde del estro. Aunque el primer aumento de la secreción de la FSH está controlado por los mismos mecanismos que provocan la liberación de LH, la secreción de FSH durante el estro no depende de modificaciones en la secreción pulsátil de la GnRH (31, 33).

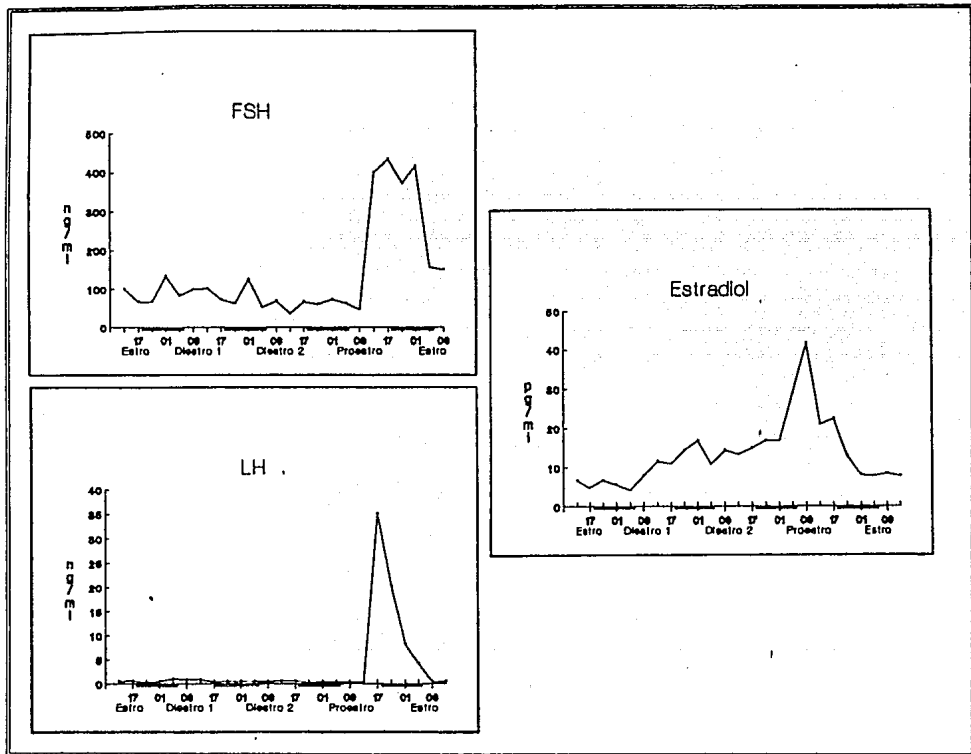


Figura 3. Gráficas de las concentraciones plasmáticas de la hormona estimulante del folículo (FSH), la hormona luteinizante (LH) y de estradiol, durante el ciclo estrol de la rata.

Este y otros resultados experimentales no pueden ser explicados con el modelo de una sola hormona liberadora común para ambas gonadotropinas, por lo que diversos autores sugieren que la liberación de FSH involucra a otro factor hipotalámico diferente del GnRH (33).

2.4. Anatomía de la sustancia gris periacueductal.

El encéfalo medio o mesencéfalo se localiza entre el diencéfalo y el metencéfalo. Es un segmento relativamente corto del tronco encefálico que conecta al puente con el prosencéfalo (10, 64). Se compone de la lámina tectal, los pedúnculos cerebrales y el acueducto de Silvio (fig. 4)

La región que rodea al acueducto se conoce como sustancia gris periacueductal (SGPA) y según Manthey (59, 60) por su ubicación puede influenciar, tanto sistemas sensoriales ascendentes, como modular vías sensoriales descendentes.

Se han hecho diversos estudios que en conjunto muestran la gran variedad de funciones en las que participa la SGPA. Por ejemplo, la estimulación eléctrica provoca analgesia; esta zona también controla los movimientos gástricos; la vocalización del gato; la inhibición de la liberación de oxitocina, etc. (2, 55, 85). La SGPA participa además en la generación de los patrones de comportamiento copulatorio y controla los reflejos lordésicos de la rata (81, 82).

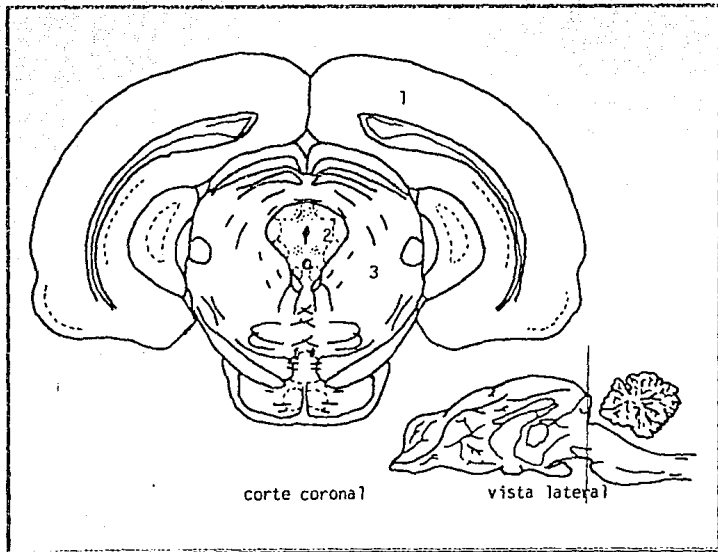


Figura 4. Esquemas de la vista lateral y de un corte coronal de cerebro de rata que muestran la localización de la sustancia gris periacueductal (SGPA).
1. hemisferio; 2. sustancia gris periacueductal; 3. formación reticulada.

Con base en las diferencias observadas en las neuronas teñidas con la técnica de Nissl, Hamilton (50) divide a la SGPA en cuatro núcleos concéntricos. El núcleo lateral, el cual presenta células con forma esferoidea o triangular que proyectan sus fibras hacia el tálamo y la parte posterior del hipotálamo; el núcleo dorsal compuesto por células pequeñas, entre fusiformes y esféricas que se tiñen de color oscuro con violeta de cresilo y que emiten sus proyecciones a la región pretectal y a la habécula lateral; el núcleo medial formado por células pequeñas y estrelladas que envían sus proyecciones a los campos de Forel y al área tegmental ventral; y el núcleo oculomotor que inerva los músculos extrínsecos de ojo, con excepción del músculo oblicuo mayor, el cual es inervado por el nervio patético (57).

Trabajos recientes sobre la histología de la SGPA, basados en los resultados del uso de múltiples técnicas de tinción (Nissl, Weil, Golgi) y de trazadores como la peroxidasa de rábano, revelan que esta región está compuesta por células empaquetadas que muestran un ligero aumento en el tamaño del soma, el diámetro de las dendritas y el grado de mielinización desde el centro hacia la periferia de la SGPA. Además, la distribución de los tipos celulares dentro de la región es heterogénea y los límites de la SGPA que aparecen bien definidos con la técnica de Nissl no son evidentes con la técnica de Golgi (43).

Estudios anatómicos realizados a finales de la década de los 50 y principios de los 60 indican la existencia de vías

neurales que parten de la formación reticulada mesencefálica (FRM) y de la SGPA que llegan al hipotálamo (69). Las neuronas que emiten sus proyecciones a la SGPA se encuentran en la amígdala y en regiones del hipotálamo, como el área preóptica y los núcleos anterior, dorsal, periventricular, ventromedial, periarquato y posterior. La ruta principal que vincula la SGPA con el hipotálamo es un haz de fibras que corre paralelo al acueducto de Silvio (50).

Los marcajes retrógrados realizados con peroxidasa de rábano en el hipotálamo izquierdo o derecho muestran que la mayoría de las proyecciones que inervan la SGPA son ipsilaterales al lado de la inyección, aunque existe una proporción pequeña pero constante de marcajes contralaterales (60).

Existen evidencias de que algunas de las neuronas de esta zona concentran estrógenos y que los implantes de progesterona modifican la respuesta lordésica en la rata castrada tratada con estrógenos. (30, 36, 47, 82).

Los resultados de los estudios de los efectos de la lesión bilateral de la FRM y la SGPA indican que la falta de información proveniente de estas áreas modifica los mecanismos de regulación de la secreción hormonal hipofisaria. Así, ratas machos adultas con lesión bilateral de la FRM y SGPA presentan aumento del número de células basófilas y aparición de células de castración en la hipófisis (83).

Las ratas hembras sometidas al mismo tratamiento también

presentan aumento del número de células basófilas y aumento en el peso de los ovarios y del útero. Estas lesiones modifican la respuesta de las suprarrenales al estrés y también al sistema catecolaminérgico del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. (1, 8, 22, 23, 48, 62, 80, 83).

La presencia en el hipotálamo de terminales nerviosas de origen catecolaminérgico que regulan la liberación tónico-fásica de la GnRH, cuyos somas se localizan en el mesencéfalo, y la evidencia de que en esta zona existen neuronas que concentran estrógenos, permitió postular a Barraclough (5) que el centro de regulación de la secreción de la GnRH se localiza en áreas extrahipotalámicas y no en POA y AHA como se ha considerado tradicionalmente.

Otro punto de vista lo presentan Pekary y col. (76), quienes después de realizar estudios sobre los efectos de lesiones y estimulaciones de la región mamilo-peduncular y de regiones mesencefálicas vecinas concluyen que la regulación de la secreción de las gonadotropinas en la rata macho y hembra no dependen de aferencias mesencefálico-hipotalámicas ventrales.

2.5. Asimetría y lateralización.

Las asimetrías funcionales del cerebro fueron descubiertas en el siglo XIX. En el año 1836 un médico rural llamado Marc Dax presentó ante la Sociedad Médica de

Montpellier, Francia, el primer trabajo sobre la existencia de este tipo de asimetrías. Dax había observado que muchos pacientes afectados por la pérdida del habla, conocida técnicamente como afasia, habían sufrido alguna lesión cerebral, y que estas lesiones siempre involucraban al hemisferio izquierdo. No encontró ningún caso en que la lesión sólo abarcara el lado derecho.

En su trabajo concluía que el habla estaba controlado por el hemisferio izquierdo. La Sociedad Médica no dio ningún valor a sus hallazgos.

No fue sino hasta el año 1861 cuando el tema volvió a tomar interés, gracias a los informes presentados por el antropólogo y cirujano Paul Broca a la Sociedad Antropológica de París, ante quienes incluso llevó el cerebro de uno de sus pacientes que en vida había sufrido afasia y que al momento de la autopsia se descubrió una lesión cerebral en el hemisferio izquierdo. Por ello, al área que controla el habla se conoce como el área de Broca(87).

Esta primera evidencia sobre la asimetría del cerebro ha sido comprobada posteriormente por muchos estudios que muestran la presencia de asimetrías funcionales o fisiológicas en diversas estructuras pareadas cerebrales y de otros órganos, tanto en el hombre como en la rata.

En el hombre, la concentración de noradrenalina en el lado izquierdo del tálamo es mayor que en el lado derecho (71). En la rata macho la región anterior izquierda del tálamo presenta mayor concentración de noradrenalina que la

región anterior derecha; en la región posterior del tálamo esta relación se invierte (72).

Las concentraciones de noradrenalina, dopamina, acetilcolinesterasa y ácido gamma-aminobutírico (GABA, sus siglas en inglés) de la sustancia nigra son mayores en el lado izquierdo que en el derecho (44).

Para estudiar la presencia de asimetrías en las funciones del cerebro, generalmente se utilizan estímulos lateralizados, es decir, estímulos que se limitan a uno de los lados de la estructura.

Cuando una estructura pareada recibe a cada uno de sus lados un estímulo de igual magnitud, la respuesta que exhiben puede ser equivalente o dispar. Cuando las respuestas son diferentes se dice que la estructura presenta asimetría funcional.

Con este modelo de trabajo se pueden mostrar las diferencias que presentan los lados de una estructura en el procesamiento de la información y en la regulación de la respuesta.

En el campo de la fisiología de la reproducción se han encontrado muchas evidencias sobre asimetría en las estructuras que regulan las funciones reproductivas (3, 16, 15, 18, 19, 21, 26, 27, 39, 42, 67).

En la rata, el contenido de la hormona liberadora de la LH (LH-RH, sus siglas en inglés) en el hipotálamo derecho es mayor que en el lado izquierdo (40, 42).

Si se extirpa uno de los ovarios o se realiza una

denervación catecolaminérgica unilateral del ovario con 6-hidroxidopamina se presenta un aumento en el contenido de esta hormona en el lado del hipotálamo ipsilateral a la hemiovariectomía. La ovariectomía o la denervación bilateral provoca disminución de la cantidad de LH-RH en la porción derecha del hipotálamo (40).

El implante unilateral de estradiol en el hipotálamo de la rata hembra recién nacida altera las funciones reproductivas del animal adulto, modificaciones que dependen del lado en que se relize.

El implante de estradiol ubicado en el lado izquierdo del hipotálamo provoca la desfeminización del animal adulto, es decir, no presenta ciclos ováricos, pierde la capacidad de liberar GnRH en respuesta al estímulo de estrógenos y no presenta respuesta lordósica ante el macho. Cuando el implante de estradiol se sitúa del lado derecho induce masculinización, que se caracteriza por un comportamiento sexual similar al del macho, trata de montar a las otras hembras e incluso presenta los movimientos pélvicos característicos del macho durante la cópula (70).

En condiciones normales el organismo reacciona a los cambios que se producen por la pérdida de un órgano pareado. Así, la extirpación de un riñón o un ovario provoca que el órgano remanente aumente de peso y de actividad, con el fin de compensar el ejercicio del órgano faltante. A este fenómeno se le conoce como hipertrofia compensadora.

La regulación del proceso de hipertrofia compensadora

también presentan signos de asimetría.

Las lesiones por radiofrecuencia en la región anterior del hipotálamo derecho bloquean la hipertrofia compensadora en el animal hemicastrado, independientemente del ovario que se extirpe, mientras que la lesión en el lado izquierdo no la modifica (35).

En otra serie de experimentos en los que se analizan los efectos de la lesión unilateral de POA-AHA en ratas hemicastradas en el día del estro y autopsiadas al estro esperado siguiente, se observa que la hipertrofia compensadora del ovario izquierdo aumenta por efectos de la lesión unilateral del hipotálamo anterior, mientras que la del ovario derecho disminuye en respuesta al mismo tratamiento. La ovulación compensadora en estos animales es afectada de modo inhibitorio en el ovario ipsilateral a la lesión (16).

2.6. Dominancia

En las estructuras cerebrales que presentan asimetría generalmente el procesamiento de la información y el control de la respuesta está regido por uno de los lados del cerebro, fenómeno que se conoce como dominancia cerebral (87).

Por otra parte, se sabe que el dominio que ejerce un lado de una estructura sobre la regulación de la respuesta se puede invertir durante el tiempo. Es decir, que entre las

partes de una estructura existe una alternancia en el control de las respuestas que dependen, principalmente, del ambiente fisiológico del individuo (14).

En la regulación de la ovulación de la rata, esta alternancia en el dominio de las respuestas producidas por ambas porciones del hipotálamo anterior está relacionada con el ciclo ovárico (16, 17).

Para ejemplificar este fenómeno nos remitiremos a los experimentos llevados a cabo por Cruz y col. (16), quienes realizaron implantes lateralizados de atropina (bloqueador de las sinápsis colinérgicas) en el hipotálamo anterior de la rata.

El implante de atropina en el lado izquierdo del hipotálamo anterior en el día de diestro 2 bloquea la ovulación en casi todos los animales tratados. El tratamiento realizado en el lado derecho no tuvo efecto. Cuando el implante se efectúa en el día del estro el bloqueo de la ovulación sólo se presenta en los animales con implante en el lado derecho del hipotálamo anterior.

El locus coeruleus es un área mesencefálica extrahipotalámica que participa en la regulación del proceso de hipertrofia compensadora del ovario. Las fibras noradrenérgicas de los somas neuronales del locus coeruleus que inervan el área preóptica media del hipotálamo son esenciales para el control de la secreción cíclica de las gonadotropinas (41).

Los resultados del experimento realizado por Nance

muestran que el lado derecho de esta área es la porción dominante en la regulación de este proceso, ya que el implante unilateral de ácido kaínico, un destructor de los somas neuronales noradrenérgicos, en lado derecho del *locus coeruleus* inhibe la hipertrofia compensadora de ovario, sin importar cual ovario quede remanente. El implante de ácido kaínico en lado izquierdo del *locus coeruleus* no tiene efecto sobre la hipertrofia compensadora del ovario (68).

La asimetría que presentan las estructuras hipotalámicas que regulan las funciones del ovario pueden ser debidas a diferentes causas, ya sea a las condiciones del ambiente fisiológico; a propiedades intrínsecas de las neuronas hipotalámicas de cada región, como pueden ser el número de receptores o las diferentes especies enzimáticas involucradas en el transporte de la información; o bien como consecuencia directa de la lateralización de la información proveniente de los núcleos neurales localizados en regiones extrahipotalámicas, principalmente en el mesencéfalo.

2.7. Reserpina

La *Rauwolfia serpentina* (Benth) es un arbusto trepador de la familia de las apocináceas que crece en India y países vecinos. Según escritos antiguos, en la herbolaria india se usaron extractos crudos de plantas semejantes para tratar diversas enfermedades, entre ellas la mordedura de víbora, la

hipertensión, el insomnio y la demencia.

En el año 1954 Schlittler y col. aislaron por primera vez los alcaloides de la rauwolfia, entre ellos uno al que llamaron reserpina.

La reserpina fue el primer fármaco conocido capaz de interferir con las funciones del sistema nervioso simpático del hombre.

En circunstancias normales, cuando un potencial de acción alcanza la terminal de un nervio simpático se produce la liberación de noradrenalina. Parte de esta noradrenalina liberada es recapturada por la membrana del botón presináptico, por un proceso activo que requiere energía y es mediado por un portador. La amina recapturada se transporta desde el citosol hacia el interior de las vesículas de almacenamiento adrenérgico hasta que se necesita (13).

La depleción que produce la reserpina sobre las neuronas adrenérgicas se debe a que la reserpina se une firmemente y de modo irreversible a la membrana de las vesículas de almacenamiento adrenérgico, provoca su rompimiento y la liberación de la noradrenalina al citosol, donde la amina es rápidamente metabolizada por la monoaminoxidasa (MAO) (46), y a que la reserpina inhibe la síntesis de noradrenalina al impedir que la dopamina proveniente del axoplasma ingrese a las vesículas que contienen dopamina- β -hidroxilasa (DBH), la enzima que transforma la dopamina en noradrenalina.

En los nervios simpáticos existen dos tipos de vesículas

que almacenan noradrenalina, las grandes, que miden entre 75 y 90 nm de diámetro y las pequeñas, entre 45 y 55 nm de diámetro (34).

Las vesículas grandes se originan en los somas neuronales y durante su transporte sintetizan noradrenalina, ya que en su interior contiene la enzima DBH (34).

Las vesículas pequeñas predominan en los botones sinápticos. Carecen de la enzima DBH y no se observan en el axón, por lo que probablemente se originen en el botón sináptico por un tipo de retículo endoplásmico especializado. En presencia del ión Mg y ATP las vesículas pequeñas acumulan noradrenalina exógena (34).

Después de la administración sistémica de altas dosis de reserpina, 10 mg/kg, desaparece toda la noradrenalina de las neuronas. La recuperación de las concentraciones endógenas de noradrenalina parece ser debida a la formación, en el soma, de gránulos nuevos y al transporte de éstos hacia las terminales (49).

2.8. Planteo del problema

Con base en las evidencias presentadas, planteamos las siguientes interrogantes:

- 1) ¿la SGPA forma parte del sistema extrahipotalámico vinculado con la regulación de la función del ovario?,
- 2) ¿las señales son de naturaleza catecolaminérgica? y
- 3) ¿existen asimetrías en estos mecanismos?

III HIPOTESIS

La asimetría que presenta el hipotálamo en la regulación de la ovulación depende de la información noradrenérgica proveniente de estructuras mesencefálicas, particularmente la Sustancia Gris Periacueductal (SGPA) de la Formación Reticulada Mesencefálica.

IV OBJETIVOS

Estudiar los efectos de la lesión unilateral o bilateral de la Sustancia Gris Periacueductal sobre:

- * el patrón de ciclicidad vaginal
- * la ovulación espontánea en la rata adulta
- * el número de ovocitos liberados
- * el peso de los ovarios, el útero y la hipófisis

Examinar los efectos del bloqueo farmacológico unilateral o bilateral de las neuronas catecolaminérgicas de la SGPA en dos diferentes días del ciclo estral sobre:

- * la ovulación espontánea de la rata adulta
- * el número de ovocitos liberados
- * el peso de ovarios, el útero y la hipófisis.

5.1. Procedimientos generales

Para el estudio de la participación de la SGPA sobre la regulación de las funciones del ovario se realizaron dos experimentos. En el primero se lesiona el área por radiofrecuencia y en el segundo se provoca la depleción de las catecolaminas de las neuronas aminérgicas por el implante de reserpina.

En ambos experimentos se utilizaron ratas hembras vírgenes adultas de la cepa CIIZ-V de 90 a 120 días de edad, mantenidas en grupos de seis por jaula bajo fotoperiodo constante con 14 horas de luz, con las luces encendidas de 05:00 a 19:00 horas y con acceso libre al agua y el alimento.

Las intervenciones quirúrgicas, la lesión o la colocación de la cánula directriz, se realizaron entre las 10:00 y 12:00 horas en cualquier etapa del ciclo estral. Para ello las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico "Anestosal" (Smith Kline-Norden de México) con una dosis de 18.40 mg/kg de peso por vía intraperitoneal y colocadas en un aparato estereotáxico (David Koff Instruments, Tajunga, Cal.) con la barra incisora a nivel de las barras auditivas. Se rasuró el cuero cabelludo, se hizo un corte longitudinal y se dejó al descubierto el cráneo. La localización del área de estudio y la selección de coordenadas para la trepanación se

realizó con base en los atlas estereotáxicos de Koning y Klippel (56) y de Paxinos y Watson (73). Las coordenadas se tomaron a partir de la sutura triple caudal. Una vez localizado el sitio sobre el que pasaría el electrodo o donde se colocaría la cánula directriz se trepanó la calota con ayuda de un taladro de dentista (American, serie 21G, USA).

Al final del experimento todos los animales fueron sacrificados por decapitación. A la autopsia se disecaron y pesaron los ovarios, el útero y la hipófisis.

En los oviductos se verificó la presencia de ovocitos. El número de ovocitos liberados por cada ovario se contó con ayuda de un microscopio de disección (Zeiss, West Germany).

Para verificar el sitio de la lesión o el implante el cerebro de los animales autopsiados se fijó con formol al 10 por ciento y después de una semana se hicieron cortes seriados de 40 micra de grueso con un crióstato (American Optical, Cryo-cut modelo 845, USA); los cortes se tiñeron con la técnica de violeta de cresilo. Sólo se tomaron en cuenta aquellos animales cuya lesión o implante se localizó en el área deseada.

5.2. Experimento 1. Respuesta del ovario a la lesión de la SGPA por radiofrecuencia.

Se formaron cinco grupos experimentales: 1. testigo absoluto (animales sin tratamiento); 2. operación falsa

(animales intervenidos a los que se les introdujo el electrodo 1.5 mm y que no se pasó corriente por el electrodo); 3. lesión unilateral izquierda de la SGPA; 4. lesión unilateral derecha de la SGPA y 5. lesión bilateral de la SGPA.

Las coordenadas para la lesión fueron antero-posterior 0.4 mm, lateral \pm 0.5 mm y ventral 4.2 mm. En todos los casos el electrodo recorrió una trayectoria perpendicular al techo del cráneo.

Las lesiones se realizaron con un generador de lesiones (Modelo RFG-4; Radionics, Inc. Mass. USA) y un electrodo de acero inoxidable de 0.8 mm de diámetro con la punta desnuda (0.35 mm) a una temperatura de 70°C por 10 segundos.

Una vez realizada la lesión se retiró el electrodo, se aplicó sulfatiazol sobre el cráneo y se suturó la herida con una grapa. Se administraron 130 000 unidades de ampicilina por vía intramuscular.

El ciclo estral de los animales fue monitoreado por la toma diaria de frotis vaginal. Los animales fueron sacrificados la mañana del estro observado del tercer ciclo consecutivo de igual duración. Aquellos animales que después de 20 días no recuperaron su ciclo estral normal de 4 días se sacrificaron en el día del primer estro vaginal precedido de un proestro.

5.3. Experimento 2. Respuesta del ovario a los efectos de la depleción farmacológica de las neuronas catecolaminérgicas de la SGPA provocada por el implante de reserpina (Sigma Chem.Co., St.Louis, MO, EUA.N°de catálogo R-0875).

Animales en cualquier etapa del ciclo estral fueron distribuidos al azar en cinco grupos experimentales: 1. testigo absoluto; 2. implante de colesterol (placebo); 3. implante unilateral de RSP en la SGPA izquierda; 4. implante unilateral de RSP en la SGPA derecha y 5. implante bilateral de RSP en la SGPA.

En la operación quirúrgica se colocó una cánula directriz (aguja de acero inoxidable del n°20 de 3.3 mm de largo) que fue sujeta a la calota con cemento acrílico. La cánula siguió una trayectoria oblicua al techo del cráneo, con una inclinación de 10°.

Las coordenadas a partir de la sutura triple fueron: antero-posterior 0.4 mm y lateral 1.5 mm.

Veinticuatro horas después de la canulación se comenzó la toma diaria de frotis vaginal. Las ratas canuladas que presentaron dos ciclos estrales regulares de 4 días fueron implantadas con reserpina (60 ± 3.2 ug) o colesterol, a las 13:00 horas en los días de diestro 1 o proestro. Para esto se introdujo dentro de la cánula directriz otra de menor diámetro (aguja de acero inoxidable del n° 24 de 5.5 mm de largo) con el fármaco o placebo en su interior, el cual fue expulsado hacia la SGPA con ayuda de un mandril, alambre

delgado de acero inoxidable de 0.25 mm de diámetro. (fig. 5)

Todos los animales fueron sacrificados en el día del estro esperado siguiente.

5.4. Análisis estadístico

Los datos obtenidos del número de ovocitos liberados, del peso de los ovarios, del útero, y la hipófisis fueron analizados por la prueba de Análisis de Varianza Múltiple (ANDEVA), seguida por la prueba de Duncan o de "t" de Student. La tasa ovulatoria (número de animales que ovularon respecto al total de tratados) y la tasa de animales cíclicos (número de animales cíclicos respecto al total de animales tratados) fueron analizados por la prueba de probabilidad exacta de Fisher o de chi cuadrada. En todos los casos se aceptó como significativas aquellas diferencias en las que la probabilidad fue igual o menor al 5 por ciento.

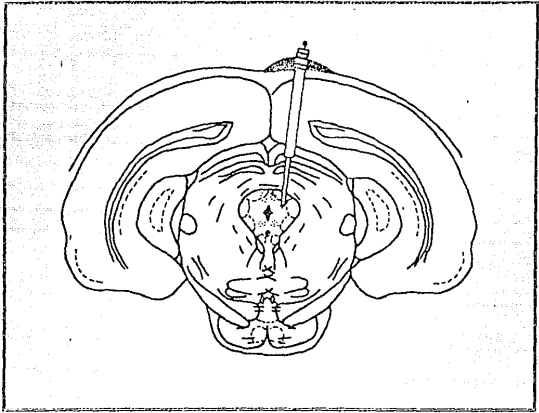


Figura 5. Esquema de un corte coronal de cerebro de rata a nivel de la sustancia gris periacueductal (SGPA) donde se muestra la trayectoria de la cánula.

VI. RESULTADOS

6.1. Lesión por radiofrecuencia.

La radiofrecuencia provoca lesiones puntuales fácilmente localizables. Los cortes histológicos muestran que las lesiones abarcaron aproximadamente el 70 por ciento del área seleccionada.

Los resultados obtenidos en el grupo de lesión falsa no presentan diferencias significativas en ninguno de sus parámetros, con respecto a los resultados del grupo testigo absoluto, por lo que ambos resultados se reúnen para formar un nuevo grupo testigo.

El tratamiento, lesiones unilaterales o bilaterales de la SGPA, no provoca diferencias en el peso corporal de los animales, respecto del grupo testigo (tabla 1).

Tabla 1. Media \pm e.e.m. del peso corporal (gr) de animales con lesión unilateral o bilateral de la SGPA.

GRUPO	n	PESO CORPORAL	
		A LA OPERACIÓN	A LA AUTOPSIA
Testigo	19	201 \pm 4.9	205 \pm 3.5
Lesión izquierda	10	202 \pm 8.7	220 \pm 5.7
Lesión derecha	8	198 \pm 7.2	211 \pm 7.9
Lesión bilateral	10	221 \pm 4.6	219 \pm 6.2

El tiempo necesario para que los animales con lesión recuperen el patrón de ciclicidad vaginal fue de aproximadamente tres días, tiempo similar al requerido por los animales del grupo de lesión falsa.

La tasa de animales ovulantes disminuye en el grupo de lesión bilateral hasta en un 30 por ciento y fue normal en los grupos con lesión unilateral (tabla 2). El número total de ovocitos liberado por los animales con lesión del lado izquierdo es mayor que el del grupo testigo, pero no llega a ser diferente estadísticamente. Los animales con lesión en el lado izquierdo de la SGPA presentan incrementos significativos en el número de ovocitos liberados por el ovario ipsilateral a la lesión, efecto que no se observa en los animales con lesión del lado derecho o con lesión bilateral de la SGPA (tabla 2).

Tabla 2. Tasa de animales ovulantes y media \pm e.e.m. del número de ovocitos liberados por animales con lesión unilateral o bilateral de la SGPA.

GRUPO	n	TASA DE OVULANTES	OVOCITOS TOTALES	OVOCITOS OVARIO Izq.	OVOCITOS OVARIO Der.
Testigo	19	19/19	10.4 \pm 0.9	4.5 \pm 0.5	5.9 \pm 0.5
Lesión izquierda	10	10/10	12.4 \pm 0.6	7.1 \pm 0.5*	5.3 \pm 0.8
Lesión derecha	8	8/8	11.0 \pm 0.8	5.0 \pm 0.8	6.0 \pm 0.5
Lesión bilateral	10	7/10	9.3 \pm 1.1	4.0 \pm 0.6	5.2 \pm 1.1

* P < 0.05 vs. Testigo

Los animales con lesión bilateral presentan un incremento significativo en el peso del útero y la hipófisis. Los otros grupos no presentan cambios en el peso de estos órganos (tabla 3).

Tabla 3. Media \pm e.e.m. del peso corporal (gr) y del peso de ovarios, útero e hipófisis (mg) de animales con lesión unilateral o bilateral de la SGPA.

GRUPO	n	PESO CORPORAL	MASA OVARICA	PESO DEL UTERO	PESO DE LA HIPOFISIS
Testigo	19	205 \pm 3.5	54.7 \pm 2.7	323 \pm 12.7	13.4 \pm 0.6
Lesión izquierda	10	220 \pm 5.7	62.0 \pm 3.8	346 \pm 15.9	14.4 \pm 0.9
Lesión derecha	8	211 \pm 7.9	56.7 \pm 4.5	322 \pm 11.5	14.9 \pm 0.5
Lesión bilateral	10	219 \pm 6.2	53.2 \pm 3.8	416 \pm 12.8**	17.2 \pm 1.2*

* P < 0.05 vs. Testigo

** P < 0.01 vs. Testigo

6.2. Implante de reserpina

En los animales con implante de colesterol se observa disminución del número de ovocitos liberados, con respecto a los del grupo testigo absoluto (8.8 ± 0.7 vs. 10.4 ± 0.9 ; $P < 0.05$), por ende, los resultados de los demás tratamientos son comparados con los datos del grupo con implante de colesterol.

El análisis de los datos, sin considerar el día del ciclo en que se administra el fármaco, no evidencia diferencias entre los grupos experimentales (tablas 4 y 5).

Tabla 4. Tasa de animales ovulantes y media \pm e.e.m del número de ovocitos liberados en animales con implante unilateral o bilateral de reserpina en la SGPA.

GRUPO	n	TASA DE OVULANTES	OVOCITOS TOTALES	OVOCITOS OVARIO Izq.	OVOCITOS OVARIO Der.
Testigo (colesterol)	7	6/7	8.8 ± 0.7	5.3 ± 0.7	3.5 ± 0.4
Implante izquierdo	15	13/15	8.1 ± 0.6	4.1 ± 0.4	3.9 ± 0.6
Implante derecho	20	18/20	7.1 ± 0.7	3.4 ± 0.5	3.7 ± 0.5
Implante bilateral	10	6/10	6.5 ± 0.8	4.0 ± 0.7	2.5 ± 1.0

Tabla 5. Media \pm e.e.m. del peso corporal (gr) y de ovarios, útero e hipófisis (mg) de animales con implante unilateral o bilateral de reserpina en la SGPA.

GRUPO	n	PESO CORPORAL	MASA OVARICA	PESO DEL UTERO	PESO DE LA HIPOFISIS
Testigo (colesterol)	7	209 \pm 3.2	52.1 \pm 3.0	370.9 \pm 18.9	14.1 \pm 1.5
Implante izquierdo	15	196 \pm 4.1	47.6 \pm 1.4	393.1 \pm 20.0	12.7 \pm 0.9
Implante derecho	20	192 \pm 2.7	48.7 \pm 1.5	374.7 \pm 16.5	12.9 \pm 0.3
Implante bilateral	10	204 \pm 7.7	50.9 \pm 4.8	370.4 \pm 32.4	12.2 \pm 1.1

6.2.1 Implante de reserpina en diestro 1

Los implantes unilaterales, derechos o izquierdos, de reserpina en la SGPA en el día de diestro 1 no modifican significativamente los parámetros considerados en el presente estudio (tablas 6 y 7).

El implante bilateral de reserpina en la SGPA en el día de diestro 1 provoca disminución de la tasa de animales ovulantes, con respecto al grupo de implante con colesterol (tabla 6). Además, el número de ovocitos liberados por el único animal ovulante del grupo es menor que el promedio de los cuantificados en los animales del grupo con implante de colesterol. Los animales con implante bilateral también presentan una disminución significativa del peso de la masa ovárica y de la hipófisis (tabla 7).

Tabla 6. Tasa de animales ovulantes y número de ovocitos liberados en animales con implante unilateral o bilateral de reserpina en la SGPA en diestro 1.

GRUPO	n	TASA DE OVULANTES	OVOCITOS TOTALES	OVOCITOS OVARIO Izq.	OVOCITOS OVARIO Der.
Testigo (colesterol)	7	6/7	8.8± 0.7	5.3± 0.7	3.5± 0.4
Implante izquierdo	8	7/8	7.9± 0.9	4.1± 0.5	3.8± 0.7
Implante derecho	12	11/12	7.5± 1.9	3.9± 0.6	3.6± 0.6
Implante bilateral	5	1/5*	6	4	2

* P < 0.05 vs. colesterol

Tabla 7. Media ± e.e.m. del peso corporal (gr) y de ovarios, útero e hipófisis (mg) de animales con implante unilateral o bilateral de reserpina en la SGPA en diestro 1.

GRUPO	n	PESO CORPORAL	MASA OVARICA	PESO DEL UTERO	PESO DE LA HIPOFISIS
Testigo (colesterol)	7	209± 3.2	52.1± 3.0	371± 18.9	14.1± 1.5
Implante izquierdo	8	197± 5.7	46.8± 1.7	400± 31.0	13.2± 1.0
Implante derecho	12	193± 3.1	50.3± 1.9	373± 23.0	12.5± 0.4
Implante bilateral	5	201± 14.8	42.1± 5.8*	326± 47.6	9.5± 0.9*

* P < 0.05 vs. colesterol

6.2.2 Implante de reserpina en proestro

Ninguno de los tratamientos efectuados en el día de proestro modifica la tasa de animales ovulantes (tabla 8). El implante unilateral de reserpina en el lado derecho de la SGPA en el día de proestro provoca disminución del número de ovocitos liberados por el ovario contralateral al lado en que se ubica el implante. Esta alteración es acompañada por la reducción en el peso de ese mismo ovario (tablas 8 y 9). No se observan cambios significativos en los parámetros estudiados en los animales con implante unilateral de reserpina en el lado izquierdo, o con implante bilateral (tablas 8, 9 y 10).

Tabla 8. Tasa de animales ovulantes y número de ovocitos liberados en animales con implante unilateral o bilateral de reserpina en la SGPA en proestro.

GRUPO	n	TASA DE OVULANTES	OVOCITOS TOTALES	OVOCITOS OVARIO Izq.	OVOCITOS OVARIO Der.
Testigo (colesterol)	7	6/7	8.8± 0.7	5.3± 0.7	3.5± 0.4
Implante izquierdo	7	6/7	8.3± 1.0	4.2± 0.8	4.2± 1.0
Implante derecho	8	7/8	6.3± 1.0	2.6± 0.5*	3.7± 0.8
Implante bilateral	5	5/5	6.6± 1.0	4.0± 0.9	2.6± 1.2

* P < 0.05 vs. colesterol

Tabla 9. Media \pm e.e.m. del peso de los ovarios (mg) de animales con implante unilateral o bilateral de reserpina en la SGPA en proestro.

GRUPO	n	OVARIO IZQUIERDO	OVARIO DERECHO
Testigo (colesterol)	7	27.6 \pm 2.1	24.6 \pm 1.6
Implante izquierdo	7	23.5 \pm 1.5	25.2 \pm 1.2
Implante derecho	8	21.6 \pm 1.9*	24.7 \pm 1.7
Implante bilateral	5	31.3 \pm 2.9	28.5 \pm 3.4

* P < 0.05 vs. colesterol

Tabla 10. Media \pm e.e.m. del peso corporal (gr) y de ovarios, útero e hipófisis (mg) de animales con implante unilateral o bilateral de reserpina en la SGPA en proestro.

GRUPO	n	PESO CORPORAL	MASA OVARICA	PESO DEL UTERO	PESO DE LA HIPOFISIS
Testigo (colesterol)	7	209 \pm 3.2	52.1 \pm 3.0	371 \pm 18.9	14.1 \pm 1.5
Implante izquierdo	7	194 \pm 6.5	48.9 \pm 2.5	401 \pm 31.0	12.0 \pm 1.0
Implante derecho	8	191 \pm 5.2	46.3 \pm 2.6	378 \pm 24.3	13.6 \pm 0.5
Implante bilateral	5	207 \pm 5.7	59.8 \pm 5.6	415 \pm 38.3	14.8 \pm 1.1

VII DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo apoyan la idea de la participación de la SGPA en los mecanismos neuroendócrinos que regulan la ovulación (8, 18, 22, 23, 48, 62, 80, 83).

Trabajos previos han mostrado que la lesión electrolítica que abarca ambos lados de la Formación Reticulada Mescencefálica (FRM) y de la SGPA, altera el patrón del ciclo estral vaginal y aumenta el peso del útero, la masa ovárica y la hipófisis, luego de 37 o 75 días postlesión. Estos resultados son interpretados como una modificación en el patrón de liberación cíclica de FSH y LH provocado por la lesión, y que el aumento de peso del ovario es consecuencia del incremento del número de cuerpos lúteos (8).

Un estudio posterior muestra que el ciclo estral vaginal y el peso del útero son modificados de manera diferente por la lesión bilateral de la FRM y la de la SGPA. Ambos tipos de lesión provocan un alargamiento del ciclo estral, con aumento del número de días de diestro en los animales con lesión bilateral de la FRM, mientras que un incremento en el número de días con estro vaginal es observado en los animales con la lesión en la SGPA. Un aumento significativo del peso del útero sólo se observa en los animales con lesión en la SGPA (48). Los aumentos del peso de los ovarios y la hipófisis son similares a los animales con lesiones que abarcan ambas estructuras

mesencefálicas. El número de ovocitos liberados parece haber aumentado sólo en los animales con lesión de la SGPA autopsiados 75 días después de la operación, ya que en el ovario de estos animales el aumento del peso de los ovarios se acompaña del incremento del número de cuerpos lúteos jóvenes (menos de 48 horas postovulación).

Los resultados del presente estudio sobre los efectos de la lesión en la SGPA concuerdan parcialmente con los anteriores, ya que la lesión bilateral provoca aumento del peso del útero y de la hipófisis, pero no modifica la ciclicidad de los animales tratados, el peso de los ovarios, ni el número de ovocitos liberados.

Los aumentos observados en el peso del útero de los animales con lesión bilateral en la SGPA serían el resultado del incremento en la secreción de estrógenos. Trabajos previos de otros autores muestran que la administración sistémica de estrógenos inducen aumento del peso del útero como consecuencia de la entrada de agua, sales y metabolitos; aumento de la síntesis y de la división celular (30).

Griñó y col. (48) observan que lesiones bilaterales de la SGPA provocan un aumento en el número de días con cornificación del epitelio vaginal. El incremento en la secreción de estrógenos podría ser el resultado de una elevación en las concentraciones de gonadotropinas, ya que en los animales con lesión de la SGPA se observa aumento del peso de la hipófisis, del número de células basófilas y la presencia de células de castración (48, 83).

En el presente estudio se observa que la lesión en el lado izquierdo de la SGPA produce aumento del número de ovocitos liberados por el ovario ipsilateral al lado en que se realiza la lesión y que este fenómeno no se presenta si la lesión se ubica del lado derecho o cuando se eliminan ambas porciones de la SGPA.

Al parecer la información proveniente de la SGPA izquierda es lateralizada e inhibitoria sobre el proceso ovulatorio del ovario izquierdo, ya que su falta provoca aumento del número de ovocitos liberados por el ovario ipsilateral a la lesión y no afecta la función del otro ovario. El lado derecho de la SGPA parecería no estar involucrada en la regulación de la ovulación de ninguno de los ovarios.

Otro modelo que podría explicar la diferencia en la respuesta de los ovarios es que las señales producidas por la SGPA derecha llegaran únicamente al ovario derecho, mientras que las provenientes del lado izquierdo actuaran sobre ambos ovarios. El lado izquierdo de la SGPA ejercería un papel dominante en la regulación de las respuestas.

Así, la lesión del lado izquierdo de la SGPA aumenta la ovulación del ovario ipsilateral a la lesión. La respuesta del ovario derecho no cambia porque aún mantiene las señales provenientes de la porción derecha de la SGPA. La lesión del lado derecho de la SGPA no modifica la respuesta de ninguno de los ovarios, ya que el ovario izquierdo no recibe información de esa porción y porque la gónada derecha además

de las señales producidas por el lado derecho de la SGPA recibe las del lado izquierdo.

Una tercera alternativa estaría dada por una respuesta intrínseca de los ovarios a las modificaciones del sistema nervioso central. Numerosas evidencias experimentales muestran que la respuesta del ovario derecho es diferente a la del izquierdo, siendo este último más sensible a los efectos de las modificaciones del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (15, 20, 21).

Resultados previos de varios autores indican que la participación del sistema catecolaminérgico en los mecanismos de regulación de la función del ovario varía durante el ciclo estral. Así, la dosis de reserpina que provoca un bloqueo de la ovulación en el día del proestro, es 32 veces mayor a la efectiva en el día del diestro 1 (24).

Nuestros resultados muestran que al igual que lo que sucede con la administración sistémica de reserpina, el implante bilateral del fármaco en la SGPA en el día del diestro 1 provoca bloqueo de la ovulación, mientras que cuando el implante se realiza en proestro todos los animales presentan cornificación vaginal y ovulan. El hecho de que en ambos experimentos se obtengan resultados similares y que la reserpina aplicada de forma sistémica atraviese la barrera hematoencefálica (45), apoya la idea de que los centros catecolaminérgicos que regulan la función del ovario se localizan fuera del hipotálamo (5).

Dado que la mayoría de los animales con implante de

reserpina en el día del diestro 1 presentan alteraciones en el patrón de ciclo estral y que no ovulan el día del estro esperado, es posible suponer que el bloqueo del sistema catecolaminérgico en la SGPA en el día del diestro 1 altera la síntesis o liberación de GnRH y éste a su vez el de gonadotropinas.

A diferencia de lo obtenido en el experimento de lesión, donde se observaba un aumento del número de ovocitos liberados cuando falta la porción izquierda de la SGPA, los animales con implante unilateral derecho en el día del proestro presentan disminución del número de ovocitos liberados por el ovario contralateral al lado del implante, es decir, el izquierdo.

Este resultado no encaja con los modelos de participación directa e inhibitoria de la SGPA en el proceso ovulatorio antes planteados, debido probablemente a la diferencia de manipulación realizada. En el caso de la lesión se eliminan todas las fibras que se localizan en la región y en el del implante sólo se afectan las terminales catecolaminérgicas. Además en el primer experimento se analizan los efectos de la falta de información proveniente de la SGPA por un periodo prolongado, sin considerar el día del ciclo en el que se suprime la señal, mientras que el segundo es un experimento en agudo y se realiza en dos días específicos del ciclo estral.

La disminución en el número de ovocitos liberado por el grupo de animales con implante puede ser también explicada

como una respuesta de sobrestimulación del sistema, ya que como se sabe los primeros efectos del fármaco consisten en la salida brusca de catecolaminas. El hecho de que sea el ovario izquierdo el que reaccione al implante unilateral de reserpina concuerda con la hipótesis antes planteada referente a la diferencia en la reactividad de los ovarios que depende de la inervación (20, 21, 26, 28).

VIII REFERENCIAS

1. APPELTAUER, L.C., REISSENWEBER, N.J., DOMINGUEZ, R., GRIÑO, E., SAS, J. y BENEDETTI, W.L. (1966) Effects of estrogen on the pituitary-gonadal axis of rats bearing lesions in the periaqueductal gray matter. Acta Neurovegetativa 39: 75-86.
2. AULSEBROOK, L.H. y HOLLAND, R.C. (1969) Central inhibition of oxytocin release. American Journal of Physiology 216: 830-840.
3. BAKALKIN, G.Y., TSIVEZOV, V.V., SJUTKIN, E.A., VESELOVA, S.P., NOVILOV y KRIVOSHEEV, O.G. (1984) Laterization of LH-RH in the rat hypothalamus. Brain Research 296: 361-364.
4. BARRACLOUGH, C.A. (1983). The role of catecholamines in the regulation of gonadotropin secretion. Acta Morphologica Hungarica 31: 101-116.
5. BARRACLOUGH, C.A. (1984). Role of the hypothalamic noradrenergic system in sexual differentiation of the brain. En: Sexual differentiation. Basic and clinical aspects, editores M. Serio y col., Raven Press, Nueva York, pp. 99-106.
6. BARRACLOUGH, C.A. y WISE, P.M. (1982). The role of catecholamines in the regulation of pituitary luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion. Endocrine Reviews 3: 91-119.
7. BARRY, J., HOFFMAN, G.E. y WRAY, S. (1985). LHRH-containing systems. En: Handbook of chemical neuroanatomy: GABA and neuropeptides in the CNS, Part I, vol. 4, cap. IV, editores A. Bjorklund y T. Hokfelt, Elsevier, Amsterdam, pp. 166-215.
8. BENEDETTI, W.L., APPELTAUER, L.C., REISSENWEBER, N.J., DOMINGUEZ, R., GRIÑO, E. y SAS, J. (1965). Ovaric and uterine hypertrophy in the rat bearing mesencephalic lesions. Acta physiologica latinoamericana 15: 218-220.
9. BROWNSTEIN, M.J. (1980). Distribution of hypothalamic hormones. En: The endocrine functions of the brain, cap. VII, editor M. Motta, Raven Press, New York, pp. 143-149.
10. CARPENTER, M.B., (1980) Fundamentos de neuroanatomía, El ateneo, México D.F., 140-162.

11. COOPER, J.R., BLOOM, F.E. y ROTH, R.H. (1977) Las bases bioquímicas de la neurofarmacología, El Manual Moderno, México DF., pp. 165-166.
12. COPENHAVER, W.M. (1981) Tratado de histología, 17ed, Interamericana, México DF., p. 672.
13. CRAIG, Ch.R. y STITZEL, R.E. (1985) Farmacología médica, Interamericana, México D.F., pp. 376-377.
14. CROWLEY, W.R. y ZELMAN, F.P. (1981). Neurotransmitter system: Anatomy and pharmacology. En: Neuroendocrinology of reproduction: Physiology and behavior, sección 1, cap. I, editor N.T. Adler, Plenum Press, New York, pp. 65-71 y 76-82.
15. CRUZ, M.E., CHAVEZ, R. y DOMINGUEZ, R. (1986) Ovulation, follicular growth and ovarian reactivity to exogenous gonadotropins in adult rats with unilateral or bilateral section of the vagi nerves. Revista de Investigación Clínica 38: 167-171.
16. CRUZ, M.E., JARAMILLO, L.P. y DOMINGUEZ, R. (1989) Asymmetric ovulatory response induced by a unilateral implant of atropine in the anterior hypothalamus of the cyclic rat. Journal of Endocrinology 123: 437-439.
17. CRUZ, M.E., CHAVEZ, R., ROSAS, P., LUJAMBIO, V.M., MORAN, J.L. y DOMINGUEZ, R. (1990) Diurnal changes in acetylcholinesterase activity during the oestrous cycle of the rat hypothalamus. Medical Science Research 18: 137-138.
18. CRUZ, M.E., MORAN, J.L., JARAMILLO, L.P. y DOMINGUEZ, R. (1990) Differential effects of unilateral hypothalamic lesion on ovulation and compensatory ovarian hypertrophy in hemispayed adult rats. Journal of Endocrinology 124: 37-41.
19. CRUZ, M.E., MORAN, J.L., JARAMILLO, L.P. y DOMINGUEZ, R. (1990) Differences in spontaneous ovulation in rats with unilateral lesion of the hypothalamus. Brain Research Bulletin 24.
20. CHAVEZ, R., CRUZ, M.E. y DOMINGUEZ, R. (1987) Ovulation and compensatory ovarian hypertrophy (HCO) response to gonadotropins depends on the vagus nerve and catecholaminergic ovarian innervation. Medical Science Research 15: 1529-1530.
21. CHAVEZ, R., CRUZ, M.E. y DOMINGUEZ, R. (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 of Endocrinology 113: 397-401.

22. DOMINGUEZ, R., APPELTAUER, L.C., BENEDETTI, W.L., GRIÑO, E. y SAS, J. (1963) El efecto de lesiones de la formación reticulada mesencefálica sobre la gonada de la rata blanca macho. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo 9: 60-70.

23. DOMINGUEZ, R., MONTI, J.M., BALEA, E., MASLENIKOV, O. y PUPPO, E. (1967) The effect of chlorpromazine on the adrenal gland in rats with brain stem lesions. Experientia 23: 830.

24. DOMINGUEZ, R., ZIPITRIA, D., RIBONI, L. y REVILLA, R. (1985) Differences in the ability of reserpine and chlorpromazine to block ovulation throughout the estrous cycle of the rat. Journal of Interdisciplinary Cycle Research 16: 63-72.

25. DOMINGUEZ, R., GAITAN, C.M., MENDEZ, S.A. y ULLOA-AGUIRRE, A. (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 of Endocrinology 113: 37-44.

26. DOMINGUEZ, R., CRUZ, M.E. y CHAVEZ, R. (1989) Differences in the ovulatory ability between the right and left ovary are related to ovarian innervation. En: Growth factors and the ovary, editor A. N. Hirshfield, Plenum Press, New York, pp. 321-325.

27. DOMINGUEZ, R. (1990) Different ovulatory response of the right and left ovary to unilateral lesion and anaesthesia of the cervico-vaginal plexus. Journal of Endocrinology 124: 43-45.

28. DOMINGUEZ, R., CRUZ, M.E. y CHAVEZ, R. (1991) La regulación del crecimiento y el desarrollo del folículo ovárico. En: Tópicos selectos en biología de la Reproducción, editor R. Domínguez, UnoradrenalinAM-Editorial M.A. Porrúa, cap. VII, México DF., pp. 161-192.

29. FEDER, H.H. (1981) Estrous cyclicity in mammals. En: Neuroendocrinology of reproduction: Physiology and behavior, sección III, cap. X, editor N.T. Adler, Plenum Press, New York, pp. 279-308.

30. FINK, G. (1986). The endocrine control of ovulation. Science Progress Oxford 70: 403-423.

31. FINK, G., STANLEY, H.F. y WATTS, A.G. (1983) Central nervous control of sex and gonadotropin release: Peptide and nonpeptide transmitter interactions. En: Brain peptides, editores D.T. Krieger, M.J. Brownstein y J.B. Martin, John Wiley and Sons, New York, pp. 413-435.

32. FLERKO, B. (1970) Control of follicle stimulating and hormone secretion. En: The hypothalamus, editor L. Martini, M. Motta y F. Fraschini, Academic Press, New York, pp. 351-363.

33. FREEMAN, M.E. (1988) The ovarian cycle of the rat. En: The Physiology of Reproduction, editores E. Knobil y col., Raven Press, Nueva York, pp. 1893-1928.

34. FRIED, G., LAGERCRANTZ, H. KLEIN, R. y THURESON-KLEIN, Å (1984) Large and small noradrenergic vesicles- origin, contents and functional significance. En: Catecholamines: Basic and peripheral mechanisms, editores E. Usdin, A. Carlsson, A. Dahlström y J. Engel, ARL, Inc., New York, pp. 45-53.

35. FUKUDA, M., YAMANOUCHI, K., NAKANO, Y., FURUYA, H. y ARAI, Y. (1984) Hypothalamic laterality in regulating gonadotropic function: Unilateral hypothalamic lesion and ovarian compensatory hypertrophy. Neuroscience Letters 51:365-370.

36. GALABURDA, A.M., LEMAY, M., KEMPER, T.L. y GESCHWIND, N. (1978) Right-left asymmetries in the brain, Science 199: 852.

37. GALABURDA, A.M., SHERMAN, G., GESCHWIND, N. (1985) Cerebral lateralization: historical note and animal studies. En: Cerebral lateralization in nonhuman species, editor S. Glick, Academic Press, Florida, pp. 1-10.

38. GALLO, R.V., (1981) Pulsatile LH release during the ovulatory surge on proestrus in the rat. Biology of Reproduction 24: 100-104.

39. GERENDAI, I. y HALASZ, B. (1976) Hemigonadectomy-induced unilateral changes in the protein-synthesizing activity of the rat hypothalamic arcuate nucleus. Neuroendocrinology 21: 331-337.

40. GERENDAI, I., ROTSYTEIN, W., MARCHETTI, B. y SCAPAGNINI, V. (1979) LH-RH content changes in the mediobasal hypothalamus after unilateral ovariectomy. En: Neuroendocrinology: biological and clinical aspects, Proceedings of serono symposia, vol. 19, editores A. Polleri y R. McLeod, Academic Press, New York, pp. 97-102.

41. GERENDAI, I. y HALASZ, B. (1981) Participation of a pure neuronal mechanism in the control of gonadal functions. Andrologia 13: 275-282.

42. GERENDAI, I., (1986) Laterality in the neuroendocrine system. En: Duality and unity of the brain. Unified functioning and specialisation of the hemispheres, editor D. Ottanson, Macmillan, Suecia, pp. 17-28.
43. GESCHWIND, N. (1985) Implications for evolution, genetics, and clinical syndromes. En: Cerebral lateralization in nonhuman species, editor S. Glick, Academic Press, Florida, pp. 247-277.
44. GLICK, S.D., ROSS, D.A. y HOUGH, L.B. (1982) Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. Brain Research 234: 53-63.
45. GOODMAN, L.S. y GUILMAN, A. (1974) Bases farmacológicas de la terapéutica, 4 ed, Interamericana, México DF., pp. 138-141, 473-475.
46. GOODMAN, L.S., GUILMAN, A., RALL, T.W., NIES, A.S. y TAYLOR, P. (1991) Bases farmacológicas de la terapéutica, 8 ed, Editorial Médica Panamericana, México DF., pp. 776-777.
47. GORSKI, R.A. (1984) Sexual differentiation of the brain structure in rodents. En: Sexual differentiation: Basic and clinical aspects, editores M. Serio y col., Raven Press, Nueva York, pp. 65-78.
48. GRIÑO, E., DOMINGUEZ, R., SAS, J., BENEDETTI, W.L., APPELTAUER, L.C. y REISSENWEBER, N.J. (1968) Comparative study of ovarian hypertrophy and estral cycle in rats with two different mesencephalic lesions. Journal of Neurovisceral Relationships 31: 76-85.
49. HÄGGENDAL, J. (1984) Studies of the economy of amine storage granules in the nerve terminals of adrenergic neurons. En: Catecholamines: Basic and peripheral mechanisms, editores E. Usdin, A. Carlsson, A. Dahlström y J. Engel, ARL, Inc., New York, pp. 105-107.
50. HAMILTON, B., (1974) Projections of the nuclei of the periaqueductal gray matter in the cat. The Journal of Comparative Neurology 152: 45-58.
51. HARRINGTON, F.E. y WEIR, B.J. (1977) Structure of the mammalian ovary. En: The ovary, editores L. Zuckerman y B.L. Weir, vol. 1, Academic Press, New York, pp. 113-126.
52. HEAP, R.B. y ILLINGWORTH, D.V. (1977) The mechanism of action of estrogens and progesterone. En: The ovary, editores L. Zuckerman y B.L. Weir, vol. 3, Academic Press, New York, pp. 151-202.

53. HEAPE, W. (1900) The "sexual season" of mammals and relation of of the pro-oestrus to menstruation. Q. J. Micro. Sci. 44: 1-70, citado en: FREEMAN, M.E. (1988) The ovarian cycle of the rat. En: Physiology of reproduction, editores E. Knobil y col., Raven Press, Nueva York, pp. 1893-1928.
54. JONES, B.E. y BEAUDET, A. (1987) Retrograde labeling of neurons in the brain stem following injections of [H]choline into the forebrain of the rat. Experimental Brain Research 65: 437-448.
55. KANOI, T. y WANG, S.C. (1962) Localization of the central vocalization mechanism in the brain stem of the cat, Experimental Neurology 6: 425-434.
56. KONING, J.F.R. y KLIPPEL, R.A. (1963) The rat brain. A stereotaxic atlas of the brain and lower partes of the brain stem, The Williams and Wilkins company, Baltimore, figs. 46b-57b.
57. LOCKHART, R.D., HAMILTON, G.F. y FYFE, F.W. (1965) Anatomía humana, Interamericana, México DF., pp. 309, 472-474.
58. LUMPKIN, M.D., DePAOLO, L.V. y NEGRO-VILAR, A. (1984) Pulsatile release of follicle-stimulating hormone in ovariectomized rats is inhibited by porcine follicular fluid (inhibin). Endocrinology 114: 201-206.
59. MANTYH, P.W. (1982) The midbrain periaqueductal gray in the rat, cat, and monkey: A Nissl, Weil, and Golgi analysis. The Journal of Comparative Neurology 204: 349-363.
60. MANTYH, P.W. (1982) Forebrain projections to the periaqueductal gray in the monkey, with observations in cat and rat. The Journal of Comparative Neurology 206: 146-158.
61. McCANN, S.M., OJEDA, S.M., VIJAYAN, E. y MOSS, R.L. (1978) LH-releasing hormone (LHRH), its localization, mechanism of release and action in the anterior pituitary and CNS. En: Clinical psychoneuroendocrinology in reproduction, editores L. Carenza, P. Pancheri y L. Zichella, Academic Press, New York, pp. 57-69.
62. MONTI, M., BENEDETTI, W.L., REISSENWEBER, N.J., APPELTAUER, L.C., DOMINGUEZ, R., SAS, J. y GRIÑO, E. (1965) The action of reserpine on the endocrine system of rats brain bearing stem lesions. Archives Internationals of Pharmacodyn and Therapeutics 155: 236-243.

63. MOSSMAN, H.W. y DUKE, K.L. (1973) Some comparative aspects of mammalian ovary. En: American physiological, editores R.O. Greep y E.B. Astwood, vol. 2, cap. XVI, Washington DC.
64. MOYER, K.E. (1983) Neuroanatomía, Interamericana, México DF., pp. 64-67.
65. MULLER, E.E., NISTICO, G. y SCAPAGNINI, V. (1977) Neurotransmitters and anterior pituitary functions, Academic Press, New York, pp. 1-2.
66. NANCE, D.M. y MOGER, W.H. (1982) Ipsilateral hypothalamic deafferentation blocks the increase in serum FSH following hemicastration. Brain Research Bulletin 8: 299-302.
67. NANCE, D.M., WHITE, J.P. y MOGER, W.H. (1983) Neural regulation of the ovary: Evidence for hypothalamic asymmetry in endocrine control. Brain Research Bulletin 10: 353-355.
68. NANCE, D.M., BHARGAVA, M. y MYATT, G.A. (1984) Further evidence of hypothalamic asymmetry in endocrine control of the ovary. Brain Research Bulletin 13: 651-655.
69. NAUTA, W.J.H. y KUYPERS, A.J.M. (1958) Some ascending pathways in the brain stem reticular formation. En: Reticular formation of the brain, editores H.H. Jasper y col. Boston, pp. 3-30.
70. NORDEEN, E.J. y YAHR, P. (1982) Hemispheric asymmetries in the behavioral and hormonal effects of sexually differentiating mammalian brain. Science 218: 391-393.
71. OKE, A., KELLER, R., MEFFORD, I. y ADAMS, R.N. (1978) Lateralization of norepinephrine in the human thalamus. Science 200: 1411-1413.
72. OKE, A., LEWIS, R. y ADAMS, R.N. (1980) Hemispheric asymmetry of norepinephrine distribution in the rat thalamus. Brain Research 188: 269-272.
73. PAXINOS, G. y WATSON, Ch. (1982) The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic Press, New York, figs. 25-30.
74. PALKOVITS, M. (1980) Functional anatomy of the "endocrine" brain. En: The endocrine functions of the brain, editor M. Motta, Raven Press, New York, pp. 1-2.

75. PALKOVITS, M. y BROWNSTEIN, M.J. (1985) Distribution of neuropeptides in the central nervous system using biochemical micromethods. En: Handbook of Chemical Neuroanatomy: GABA and Neuropeptides in the CNS, Part I, vol. 4, cap. I, editores A. Bjorklund y T. Hokfelt, Elsevier, New York, pp. 1-2 y 10-12.

76. PEKARY, A.E., DAVIDSON, J.M. y ZONDEK, B. (1967) Failure to demonstrate a role of midbrain-hypothalamic afferents in reproductive process. Endocrinology 80: 365-368.

77. PORTER, J.C., NANSEL, D.D., GUDELSKY, G.A., FOREMAN, M.M., PILOTTE, N.S., PARKER, C.R., BORROWS, G.H., BATES, G.W. y MADDEN, J.D. (1980) Neuroendocrine control of gonadotropin secretion. Federation Proceedings 39: 2896-2901.

78. RAMIREZ, V.D. y BAYER, C. (1988) The ovarian cycle of the rabbit: Its neuroendocrine control. En: Physiology of reproduction, editores E. Knobil y col., cap XLIV, Raven Press, New York, pp. 1874-1892.

79. RAMIREZ, V.D., FEDER, H.M. y SAWYER, C.H. (1984) The role of brain catecholamines in the regulation of LH secretion: A critical inquiry. En: Frontiers in neuroendocrinology, vol. 8, cap. II, editores L. Martini y W.F. Ganong, Raven Press, New York, pp. 27-71.

80. REISSENWEBER, H.J., DOMINGUEZ, R., GRIÑO, E., SAS, J., BENEDETTI, W.L. y APPELTAUER, L.C. (1967) Sex differences of the response of the adrenal gland of the rat to mesencephalic lesions. Acta endocrinologica (Kbh) 54: 263-274.

81. ROSE, J.D. (1990) Brainstem influences on sexual behavior, editores W.R. Klemm y R.P. Vertes, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York.

82. SAKUMA, T. y PFAFF, D.W. (1980) Convergent effects on lordosis relevant somatosensory and hypothalamic influence on central gray cells in the rat mesencephalon. Experimental Neurology 70: 556-566.

83. SAS, J., GRIÑO, E., BENEDETTI, W.L., APPELTAUER, L.C. y DOMÍNGUEZ, R. (1965) Adenohypophysis and brain stem. Basophila and "castration cells" in the adenohypophysis of the male rat bearing brain stem lesions. Acta Morphologica Academiae Scientiarum Hungaricae 13: 377-384.

84. SAWYER, C.H. y CLIFTON, D.K. (1980) Aminergic innervation of the hypothalamus. Federation Proceedings 39: 2889-2895.

85. SKULTETY, F.M. (1963) Stimulation of periaqueductal gray matter to stomach and bladder motility. Neuroendocrinology 9: 190-197.

86. SHIVERS, B.D., HARLAN, R.E. y PFAFF, D.W. (1983) Reproduction: The central nervous system role of luteinizing hormone releasing hormone. En: Brain Peptides, editores D.T. Krieger, M.J. Brownstein y J.B. Martin, John Wiley and Sons, New York, pp. 389-412.
87. SPAGNELLO, F.P. (1982) Cerebro Izquierdo, cerebro derecho. Reverté, Madrid, pp. 5-40.
88. STEPHANO, F.J. y DONOSO, A.O. (1967) Norepinephrine levels in the rat hypothalamus during the estrus cycle. Endocrinology 81: 1405-1406.
89. TALEISNIK, S. y SAWYER, Ch.H. (1986) Activation of the SNC noradrenergic system may inhibit as well as facilitate pituitary luteinizing hormone release. Neuroendocrinology 44: 265-268.
90. TASAKA, K., MIYAKE, A., SAKUMOTO, T. y OANO, T. (1985) Dopamine decreases release of luteinizing hormone releasing hormone from superfused rat mediobasal hypothalamus. Journal Endocrinology Investigation 8: 373-376.
91. WEINER, R.I., GORSKI, R.A. y SAWYER, C.H. (1971) Hypothalamic catecholamines and pituitary gonadotropic function. En: Brain endocrine interaction median eminence: Structure and function, International Symposium, Munich, pp. 236-244.
92. WEINER, H., CLOUTIER, G., BJUR, R. y PFEFFER, R.I. (1972) Modifications of norepinephrine synthesis in intact tissue by drugs and during short-term adrenergic nerve stimulations. Pharmacological Reviews 24: 203-224.

I N D I C E

Contenido	Páginas
I RESUMEN.....	1
II INTRODUCCION.....	2
2.1. Estructura y función del ovario.....	3
2.2. Regulación de las funciones del ovario.....	5
2.3. Ciclo estral.....	8
2.4. Anatomía de la sustancia gris periacueductal.....	12
2.5. Asimetría y lateralización.....	16
2.6. Dominancia.....	20
2.7. Reserpina.....	22
2.8. Planteamiento del problema.....	24
III HIPOTESIS.....	25
IV OBJETIVOS.....	25
V MATERIAL Y METODO.....	26
5.1. Procedimientos generales.....	26
5.2. Experimento 1.....	27
5.3. Experimento 2.....	29
5.4. Análisis estadístico.....	30
VI RESULTADOS.....	32
6.1. Lesión por radiofrecuencia.....	32
6.2. Implante de reserpina.....	35
6.2.1. Implante de reserpina en diestro 1.....	36
6.2.2. Implante de reserpina en proestro.....	38
VII DISCUSION.....	40
VIII REFERENCIAS.....	46
INDICE.....	55