

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES



**Cambios EEG de la Corteza Prefrontal y del Área
Tegmental Ventral en relación a la estimulación
sensorial y ciclo estral de la rata.**

**Trabajo de titulación en la modalidad de:
TESIS**

**Que para obtener el grado de:
LICENCIADO EN BIOLOGÍA**

**Presenta:
CARLOS ALFREDO PRIETO BERACOECHEA**

Las Agujas, Zapopan Jal., Enero del 2003

12432/024736
B742
672



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

COORDINACIÓN DE CARRERA DE LA LICENCIATURA EN BIOLOGÍA

COMITÉ DE TITULACIÓN

**C. CARLOS ALFREDO PRIETO BERACOECHEA
P R E S E N T E .**

Manifetamos a Usted que con esta fecha ha sido aprobado su tema de titulación en la modalidad de **TESIS** con el título "**Cambios EEG de la Corteza Prefrontal y del Area Tegmental Ventral en relación a la estimulación sensorial y Ciclo Estral de la Rata**", para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo le informamos que ha sido aceptado como Director de dicho trabajo la **DRA. MARISELA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ**.

**A T E N T A M E N T E
"PIENSA Y TRABAJA"**

Las Agujas, Zapopan, Jal., 25 de febrero del 2002

**DRA. MÓNICA ELIZABETH RIOJAS LÓPEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACIÓN**

p. a.

**M.C. LETICIA HERNÁNDEZ LÓPEZ
SECRETARIO DEL COMITÉ DE TITULACIÓN**

c.c.p. **DRA. MARISELA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ.-DIRECTORA DEL TRABAJO.**
c.c.p. Expediente del alumno

MERL/LHL/mam


C. DRA. MONICA ELIZABETH RIOJAS LOPEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACION DE LA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES DE LA
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
P R E S E N T E.

Por medio de la presente , nos permitimos informar a usted , que habiendo revisado el trabajo de tesis que realizo el (la) Pasante: Carlos Alfredo Prieto Beracoechea con el titulo: Cambios EEG de la Corteza Prefrontal y del Área Tegmental Ventral en relación a la estimulación sensorial y ciclo estral de la rata consideramos que ha quedado debidamente concluido, por lo que ponemos a su consideración el escrito final para autorización de impresión y en su caso programación d fecha de exámenes de tesis y profesional respectivos. Sin otro particular, agradecemos de antemano la atención que se sirva brindar a la presente y aprovechamos la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Las Agujas, Zapopan, Jal., a 29 de Enero de 2003.

EL DIRECTOR DE TESIS





NOMBRE Y FIRMA


COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE
LICENCIADO EN BIOLOGIA

DRA. MARISELA HERNÁNDEZ GONZALEZ

SINODALES

1.- M.C. MÓNICA UREÑA GUERRERO.

NOMBRE COMPLETO



FIRMA

2.- DRA. GRACIELA GUDIÑO CABRERA.

NOMBRE COMPLETO



FIRMA

3.- DR. CARLOS BEAS ZARATE

NOMBRE COMPLETO



FIRMA

4.- DR. MIGUEL ANGEL GUEVARA PÉREZ.

NOMBRE COMPLETO



FIRMA

Créditos

La presente tesis fue realizada en el Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta Reproductiva a cargo de la Dra. Marisela Hernández González, del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara.

La tesis fue dirigida por la Dra. Marisela Hernández González. Los revisores fueron la Dra. Graciela Gudiño Cabrera, la M. en C. Mónica Ureña Guerrero., el Dr. Carlos Beas Zárate y el Dr. Miguel Ángel Guevara.

Este proyecto fue apoyado por el proyecto CONACYT con el numero de registro 28592N, así como la asignación de Beca de Licenciatura.

Agradecimientos

Agradezco a la posibilidad de observar la grandeza de lo vivo, gracias por permitirnos estudiar Ciencias Biológicas, para aprender a maravillarnos de lo que somos.

A todos mis profesores, excelentes personas, por compartir lo que saben con sus alumnos.

A mi madre Teresa y hermana Verónica, por apoyarme siempre, gracias por el amor y el cariño.

A mi padre Alfredo.

A mis profesores la Dra. Marisela y el Dr. Miguel, verdaderos “padres académicos”, por regalarme siempre su interés, conocimiento y paciencia.

A la Dra. Julieta Ramos por su apoyo.

A todos mis amigos; simplemente los mejores.

A la Universidad de Guadalajara por darme la oportunidad de formarme como profesionista.

Al Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara y a todos sus miembros; investigadores y compañeros de trabajo.

A mis sinodales, gracias por dedicar tiempo a la revisión de este trabajo; con sus correcciones y sugerencias formaron parte esencial de este proyecto.

A la Dra. Isabel Pérez por apoyarnos con la realización del trabajo histológico.

A todos los que faltan.

Dedicatorias

Para mi madre.

Para Bruno, mi sobrino paleontólogo.

Para Abi.

Ella es luz por si misma trascendente,
emanando de ella hay rayos por cientos,
por pares de cientos, millares de cientos,
decenas de millones, mil millones,
no hay cuenta para este número.
Es por ella y a través de ella
que todas las cosas en movimiento
y sin movimiento brillan.
Es por la luz de esta Devi
que todas las cosas se manifiestan.

Bhairava Yamala. Devi Upanishad.
(himno de la diosa, sobre los aspectos
de la naturaleza y el universo.)

INDICE

Lista de abreviaturas.....	I
RESUMEN.....	II
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	4
Ciclo ovárico o ciclo estral de la rata.....	4
Correlación entre tipos celulares vaginales y cambios cíclicos en la estructura ovárica.....	6
Cambios hormonales.....	7
Gestación.....	9
Parto.....	11
Cambios conductuales en relación a los diferentes estados reproductivos.....	11
Cambios de la actividad eléctrica cerebral en relación a los niveles hormonales.....	15
Corteza Prefrontal.....	17
Area Tegmental Ventral.....	19
Sistema Dopaminérgico Mesoprefrontal.....	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
HIPÓTESIS.....	22
OBJETIVO GENERAL.....	22

OBJETIVOS PARTICULARES:.....	23
METODOLOGÍA.....	23
Implantación de electrodos.....	23
Registros Electroencefalográficos.....	24
Análisis Electroencefalográfico.....	25
Histología.....	26
Análisis estadístico.....	26
RESULTADOS.....	27
Histológicos.....	27
Conductuales.....	28
Electroencefalográficos.....	29
Resultados de Potencia Absoluta y Potencia Relativa.....	30
DISCUSIÓN.....	44
Bandas de frecuencia Características del estado vigilia quieto en la CPF y el ATV.....	44
Al comparar las condiciones en cada estado reproductivo.....	45
Al comparar los diferentes estados reproductivos en cada condición.....	50
CONCLUSIONES.....	56
BIBLIOGRAFIA.....	57

ABREVIATURAS

AMN	Actividad Multi Neuronal
APOm	Área Preóptica medial
ATVi	Área Tegmental Ventral izquierda
ATVd	Área Tegmental Ventral derecha
ATV	Área Tegmental Ventral
CPFm	Corteza Prefrontal medial
CPFi	Corteza Prefrontal medial izquierda
CPFd	Corteza Prefrontal medial derecha
DA	Dopamina
EEG	Electroencefalograma
PA	Potencia Absoluta
PR	Potencia Relativa
SDMP	Sistema Dopaminérgico Mesoprefrontal
SNC	Sistema Nervioso Central
E	Estro
D	Diestro
P	Proestro
TRF	Transformada Rápida de Fourier

RESUMEN

El análisis de la actividad electroencefalográfica de estructuras cerebrales específicas y de la corteza ha sido utilizado para determinar el funcionamiento cerebral en relación a diversas conductas o procesos fisiológicos y cognitivos. Se ha propuesto que el sistema dopaminérgico (DAérgico) mesoprefrontal (SDMP) participa en forma importante en el procesamiento de estímulos relevantes, primordiales en aspectos motivacionales y emocionales. También se ha visto que el funcionamiento de este sistema DAérgico es influenciado por los niveles hormonales. Efectuamos una correlación entre resultados conductuales y registro electroencefalográfico (electroencefalograma o EEG) de la Corteza Prefrontal medial (CPFm) y del Área Tegmental Ventral (ATV) con el objetivo de dilucidar el funcionamiento de estos componentes del sistema DAérgico mesoprefrontal durante la presentación de estímulos olfatorios y auditivos para ver si este funcionamiento característico cambia en relación a los diferentes estados reproductivos de la rata hembra. Solo en el ATV de las ratas madre, la presentación de los estímulos fisiológicamente relevantes para la hembra (olfateo de material de nido y chillido de crías) se asoció con una menor Potencia Absoluta (PA) de la banda de 8-11Hz, similarmente, solo en la CPFm de las ratas madre, se presentó una menor Potencia Relativa (PR) de la banda de 8-11Hz durante el chillido de crías respecto a las ratas en Proestro-Estro. Ante los estímulos no relevantes para la hembra (un ruido extraño y el olfateo de material de hembras), la actividad electroencefalográfica de estas estructuras no presento cambios importantes. Es probable que la menor PA y PR de la banda de 8-11Hz represente una actividad electroencefalográfica característica de las ratas madre, la cual podría estar asociada con la mayor motivación maternal o bien con el mayor grado de familiarización hacia los estímulos provenientes de las crías. En su conjunto estos resultados sugieren la posible participación del SDMP en el procesamiento integral de la información sensorial que es relevante para los estados emocionales de las ratas madre.

INTRODUCCIÓN

La reproducción es una estrategia evolutiva que incrementa la variabilidad genética para aumentar la adaptación de las especies al medio ambiente cambiante (Alcock, 1978). Es un proceso que implica una coordinación funcional elaborada de diversos sistemas fisiológicos, así como el acoplamiento del individuo a una variedad de estímulos externos, tales como el fotoperiodo, la disponibilidad de alimento, la temperatura, la humedad, las interacciones sociales y las relaciones de jerarquía (Banks y Stabenfeldt, 1983). Por lo que, tanto la actividad de los sistemas fisiológicos (nervioso, endócrino, sensorial, etc.) como la influencia de los factores externos mencionados, son los encargados de regular la ocurrencia de diversas funciones y etapas reproductivas tales como la pubertad, la ovulación, la fertilización, la gestación, el parto y la lactancia (Sadleir, 1969), algunas de las cuales implican la expresión de comportamientos característicos. Así, diferentes estudios han demostrado que los niveles hormonales característicos de cada etapa reproductiva, se relacionan con el despliegue de conductas específicas, con modificaciones en la sensibilidad a estímulos sensoriales, así como con cambios en diversos aspectos cognitivos y emocionales.

En la rata hembra también se presenta una relación entre los cambios hormonales y su efecto sobre aspectos cognitivos, perceptuales, motivacionales y emocionales. Fernández-Guasti y Picazo (1990) reportaron cambios en el nivel de ansiedad en ratas hembras durante las diferentes fases del ciclo estral. Además, también se ha demostrado que durante el estro vaginal y conductual existe un incremento en la conducta ambulatoria en campo abierto y que el aprendizaje, medido como evasión condicionada, se altera significativamente durante la fase preovulatoria de ratas (Fernández-Guasti y Picazo, 1990). Por otro lado se ha reportado que ratas madre lactantes muestran una mayor "sensibilidad" a estímulos sensoriales relacionados con la conducta maternal como son las vocalizaciones ultrasónicas o el olor de las crías, así como una agresión mayor hacia los intrusos que acechan la camada (Fleming y col., 1989) y una menor timidez o miedo para adentrarse a laberintos complicados en busca de sus crías (Hard y Hansen, 1985). En la mayoría de los estudios, estos cambios en la "emotividad" y sensibilidad a estímulos significativos de la rata hembra durante los diferentes estados reproductivos se han discutido en términos de los

cambios hormonales, sin embargo, también se han reportado cambios en la funcionalidad cerebral. Por ejemplo, se ha mostrado que la correlación electroencefalográfica interhemisférica de la corteza parietal cambia a través del ciclo estral de la rata (Corsi-Cabrera y col., 1992); y que la frecuencia de descarga de las neuronas del septum lateral es mayor durante el proestro-estro que durante el diestro (Contreras y col., 2000). En relación a las ratas madres se ha encontrado que la actividad hipocámpica presenta una mayor actividad theta durante el lamido anogenital y la conducta de acarreo de las crías (Mead y Vanderwolf, 1992) y que la actividad multineuronal amigdaloides de la gata se incrementa ante el chillido de crías pero sólo durante la lactancia (Koranyi y col., 1976). En mujeres también se han reportado cambios electroencefalográficos característicos en relación al ciclo menstrual (Solís-Ortiz y col., 1994), así como en relación al periodo posparto: durante la lactancia, el electroencefalograma presenta ondas sincrónicas de 6-10 Hz (100-150 μ V) características de un estado placentero (Cervantes y col., 1992) así como una disminución de la proporción de beta, mientras que en respuesta al llanto del bebé se presenta una menor proporción de delta, y beta regresa a valores basales (Ramos y col., 1997).

La conducta maternal es una conducta motivada que requiere una apropiada integración entre estímulos externos y estados internos. Tal conducta maternal puede ser provocada y/o mantenida por una amplia variedad de señales sensoriales, y se ha mostrado que las señales específicas que provocan respuestas maternas varían entre especies. En roedores, de forma específica, el sentido del olfato y de la audición juegan un importante papel en la expresión y mantenimiento de la conducta social y específicamente parental (Numan, 1994).

El sistema de proyección dopaminérgico (DAérgico) que se origina en el área tegmental ventral y que inerva casi exclusivamente a la corteza prefrontal (sistema DA mesocortical o mesoprefrontal) juega un papel importante en los procesos neurales que subyacen a la organización temporal de las conductas motoras (Simon y col., 1980), en el control de procesos cognitivos, motivacionales y emocionales así como en la respuesta a estímulos novedosos y/o recompensantes (Thompson y Moss, 1997; Willner y col., 1991). Aunado a lo anterior, se ha demostrado también que el funcionamiento de este sistema, así como los niveles de DA o sus metabolitos son regulados o influenciados por las hormonas (Thompson y Moss, 1997). Es probable entonces que el sistema DAérgico

mesoprefrontal juegue un papel importante en los aspectos “emocionales” o de sensibilidad que presenta la rata en los diferentes estados reproductivos ante diversos estímulos sensoriales externos.

Por lo anterior, en este proyecto se pretende investigar si la actividad del registro encefalográfico (EEG) de las estructuras que constituyen al sistema DA mesoprefrontal (la corteza prefrontal medial y el área tegmental ventral) presenta cambios en relación a la presentación de estímulos sensoriales que se sabe se relacionan con el despliegue de la conducta maternal, durante las diferentes fases del ciclo estral de la rata virgen y en la rata lactante.



ANTECEDENTES

Ciclo ovárico o ciclo estral de la rata.

La palabra **estro** proviene de una adaptación latina del vocablo griego "oistros" que significa frenesi. Dicho termino fue usado por Heape, en el año 1900, para definir "el periodo especial de deseo sexual de la hembra", diferenciándolo del "celo" del macho.

Lo contrario del **estro** es el **anestro**, una temporada de no-crianza o periodo de descanso, en las hembras de reproducción estacional, durante el cual los ovarios y órganos accesorios reproductivos se encuentran relativamente inactivos y los intentos de cópula del macho son rechazados (Freman, 1994).

El ciclo estral de la rata es dividido en cuatro fases de acuerdo con características histológicas, hormonales y conductuales específicas:

Proestro: Es el periodo anterior al **estro**. Se define también como el estado preparativo para el **estro**, que es la etapa de calor o receptividad sexual.

Estro: Se describe como el periodo en el que la hembra es receptiva al macho. La disponibilidad de la hembra al coito se relaciona con la fertilidad, característica de esta etapa.

Metaestro: Final del periodo de **estro**. Es un periodo corto de recuperación previo al **diestro**.

Diestro: Periodo en que el rechazo al macho es muy evidente. Si la fertilización no se lleva a cabo la hembra regresa a la fase de **proestro** y el ciclo comienza de nuevo (Heape, 1900). (Fig. 1)

En la rata el ciclo ovárico es continuo durante todo el año y ocurre cada 4 o 5 días. La duración de las fases es variable, pero siguen cierto promedio temporal: el **proestro** dura de 12 a 14 horas, el **estro** de 25 a 27 h (36 h), el **metaestro** de 6 a 8 h y el **diestro** entre 55 y 57 h (48 h) (Long y Evans, 1922; Astwood, 1939; Hartman, 1944; Mandl, 1951 a y b) (Fig.2).

El ciclo estral puede ser monitoreado mediante observaciones de los tipos celulares que predominan en las paredes del tracto vaginal. Durante el **proestro** se presentan células epiteliales nucleadas, algunas cornificadas, que no tienen un núcleo observable. Durante el **estro** las células predominantes son epiteliales, escamosas y cornificadas, no se observa un núcleo y contienen un citoplasma granular, con gránulos que aparecen en agregados grandes. En la etapa de **metaestro** abundan los leucocitos, que aparecen junto a un número considerable de células epiteliales nucleadas; los leucocitos son pequeños y con un citoplasma granular. Finalmente, en el **diestro** predomina una gran cantidad de leucocitos y unas pocas células epiteliales nucleadas en forma similar a las del metaestro. Después, la fase de proestro se manifiesta de nuevo, que se caracteriza por la ausencia de leucocitos en el flujo vaginal y la predominancia de células epiteliales nucleadas (Freeman, 1994) (Fig.1).

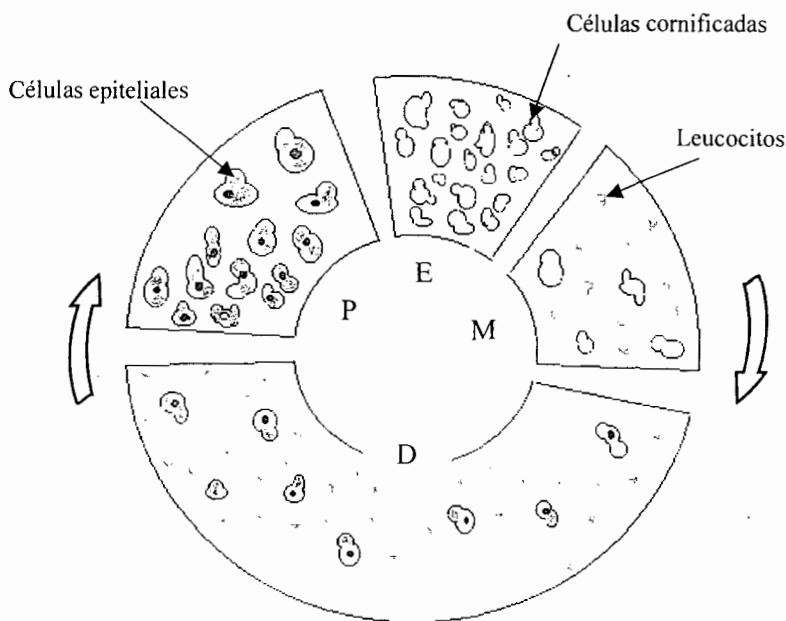


Fig. 1.- Células características del frotis vaginal recogidas durante diferentes etapas del ciclo estral de la rata: Proestro (P), Estro (E), Metaestro (M) y Diestro (D).

Correlación entre tipos celulares vaginales y cambios cíclicos en la estructura ovárica:

En el estro vaginal se observan células epiteliales cornificadas que se relacionan con la presencia de folículos que han sufrido una ruptura reciente después de la ovulación. Durante esta etapa se empiezan a desarrollar los folículos terciarios a partir de folículos secundarios. La siguiente producción de óvulos surgirá de los folículos terciarios después de haberse desarrollado completamente. El antrum de cada folículo terciario es pequeño. Las células granulosas o epiteliales que rodean al folículo inducen a la formación de una capa diferenciada de tejido conectivo llamada teca interna (Nelson, 1996).

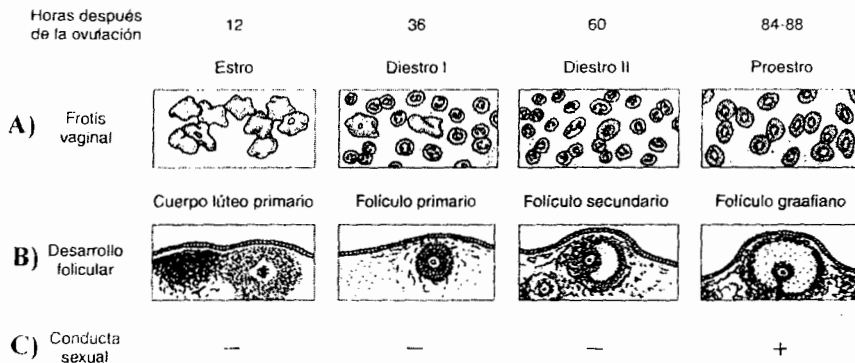


Fig. 2.- Relación de las fases del ciclo estral en la rata. A) Población celular de la pared vaginal. B) Cambios de la estructura ovárica. C) Manifestación de la conducta sexual (Adaptado de Nelson. 1996).

Durante el Metaestro (Diestro I), que se caracteriza por la presencia de leucocitos y de unas pocas células epiteliales nucleadas, los folículos terciarios se hacen más grandes y las células granulosas se hacen más numerosas. El antrum comienza a llenarse de un fluido claro conocido como líquido de los folículos, los lugares de ruptura en los que se produjo la ovulación previa son reparados y las células endocrinas lúteas rodean las cavidades llenas de líquido de los folículos anteriores para formar los cuerpos lúteos (Nelson, 1996) (Fig. 2). Durante la etapa de Diestro (Diestro II) la capa de tejido conectivo que rodea a la teca interna se diferencia en una capa de células que tienen forma de huso y se le conoce como teca externa. A los folículos terciarios que aumentan de

tamaño se les denomina folículos graafianos. En este momento los cuerpos lúteos están completamente formados, la cavidad interna se ha llenado con células lúteas endócrinas y tejidos conectivo (Nelson, 1996).

A medida que el ciclo de las células vaginales pasan al estado de proestro, en los folículos graafianos destinados a ovular tiene lugar un crecimiento rápido, los otros folículos que no ovulan sufren regresión. Cuando se produce la ovulación, el ciclo comienza otra vez, a menos que la hembra se aparee; si ésta recibe suficiente estimulación vaginal, a través de la copula o estímulos copulatorios, los cuerpos lúteos no sufren regresión. Si el apareamiento es fructífero y la hembra queda embarazada, los cuerpos lúteos conservan su gran tamaño a lo largo de la mayor parte de la gestación, en cambio, si el apareamiento es estéril los cuerpos lúteos continúan siendo voluminosos durante unos 14 días antes de la regresión. Dado que se producen una serie de cambios fisiológicos que se asemejan a los de la gestación, a esta función sostenida de los folículos se le llama pseudogestación y durante este proceso el ciclo estral queda suspendido (Boling y col., 1941; Feder, 1981).

Cambios hormonales

Las variaciones en el ciclo estral son provocadas por una serie de cambios en la síntesis de mensajeros químicos hormonales. Durante el período preovulatorio o fase folicular del ciclo ovárico se expresa un crecimiento en los folículos acompañado por un aumento en la secreción de estrógeno. En tanto que la fase lútea es aquella parte del ciclo después de la ovulación durante la cual el cuerpo lúteo es activo y produce progesterona. Durante el proestro aumenta la secreción del 17β - estradiol, desencadenando el pico ovulatorio de Hormona Luteinizante (LH) a la mitad del proestro (Freeman, 1994; Pardey-Borrero, y col., 1985). Si se miden los niveles de estradiol secretado por los ovarios en el plasma sanguíneo durante el estro, dichos niveles serán bajos. Al final del proestro, un pico de progestinas (progesterona y $20 - \alpha$ - dihidrotestosterona) desencadenan la ovulación durante la segunda mitad del proestro y primera mitad del estro, de modo que cuando se llega a la tarde del estro, el nivel de progesterona desciende a un estado basal otra vez (Freeman, 1994). En el diestro, se eleva la secreción de progesterona (Sumano y Ocampo, 1988) que prepara al tracto reproductivo para recibir el óvulo fertilizado; si la fertilización

no se lleva a cabo, se inicia de nuevo el ciclo ovárico. La región anterior de la glándula pituitaria lleva a cabo la secreción de varias hormonas que tienen un importante efecto sobre los órganos de secreción endócrina conocidos como gónadas (ovarios y testículos), de ahí el nombre de gonadotropinas. Dichas hormonas son la hormona foliculo estimulante (FSH) que participa en la maduración folicular, la hormona luteinizante (LH) que participa en la maduración y mantenimiento del cuerpo lúteo y la hormona prolactina (PRL) que estimula la producción de leche por las glándulas mamarias e influye también en el mantenimiento del cuerpo lúteo. En el caso de la LH los niveles séricos permanecen bajos desde el inicio del estro (poco después de la ovulación) y hasta la mitad del proestro, donde se incrementa notablemente el nivel en sangre, este incremento rápido es el que induce la ruptura del folículo y la ovulación, el patrón de secreción de la FSH y de la prolactina es muy similar al de la LH (Freeman, 1994) (Fig 3).

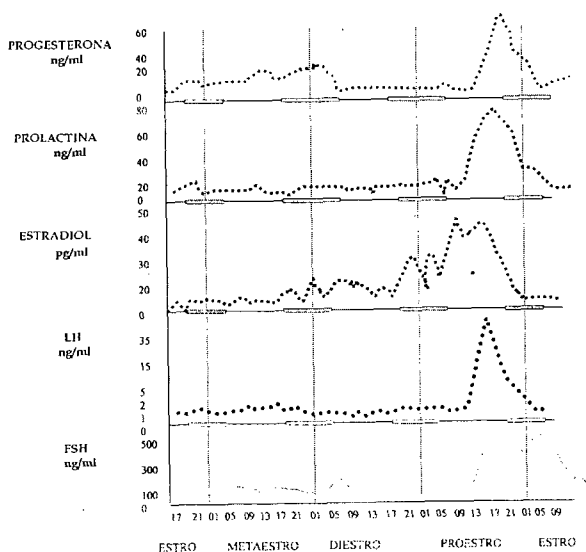


Fig. 3.- Concentraciones de distintas hormonas en el plasma periférico de la rata en relación al ciclo estral. (adaptado de Freeman, 1994).

Los niveles de hormona luteinizante (LH) en la circulación son bajos en la mañana del estro (poco después de la ovulación) y así a lo largo del metaestro, diestro y en la

mañana o primeras horas del proestro, durante la tarde o las últimas horas del proestro los niveles circulantes de LH se incrementan rápidamente hasta alcanzar concentraciones pico, esta rápida liberación hormonal induce la ruptura del folículo y la ovulación. Con respecto a la hormona folículo estimulante, el patrón es muy similar al de la hormona luteinizante, se observa un incremento simultáneo al de la LH durante el proestro hasta alcanzar concentraciones máximas, que comienzan a declinar durante la mañana del estro. En el caso de la prolactina el patrón sigue siendo muy similar al de la LH, los niveles basales de prolactina se mantienen desde la mañana del estro hasta la tarde o últimas horas del proestro (Freeman, 1994).

Durante el periodo de 4 días que dura el ciclo estral, se observa que en el plasma periférico los niveles de testosterona y androstenediona permanecen bajos durante el estro. se incrementan en el metaestro y alcanzan un máximo en el proestro, similar a lo que sucede con el estradiol. La similitud de patrones que se ha encontrado sugiere que la secreción de ambos tipos de hormonas, andrógenos y estrógenos son producto de las mismas glándulas: los ovarios, y que la síntesis, secreción y el control de esta variedad de hormonas están interrelacionados (Freeman, 1994).

Gestación

La duración del periodo de gestación en la rata de laboratorio es de 21 a 23 días (Rossenblatt y Mayer, 1979) y (Martínez-Gómez y col., 2002), la concentración de estrógenos como el estradiol se mantiene baja la primera mitad de la gestación, después aumenta gradualmente hasta alcanzar los niveles máximos antes del parto. la concentración de progesterona a diferencia del estradiol aumenta en forma gradual después del día dos posterior al coito, alcanza el máximo después del día 15 de gestación y disminuye drásticamente 1 o 2 días antes del parto (Rosenblatt, 1990). La progesterona es secretada por el cuerpo lúteo durante los primeros 12 días de la gestación y a partir del día 13 hasta el 19 (cuando alcanza los niveles máximos) es producida por la placenta (McDonald y Matt. 1984). La concentración plasmática de prolactina se mantiene baja durante casi toda la gestación y aumenta un día antes del parto, mientras que la oxitocina aumenta solamente después del parto (Escobar-Briones y Aguilar, 2002). Así, en la rata hay una caída drástica

de progesterona antes del parto, seguido por un marcado incremento de estrógenos y un pico de prolactina (Fuchs y Koppler, 1971) (Fig. 4).

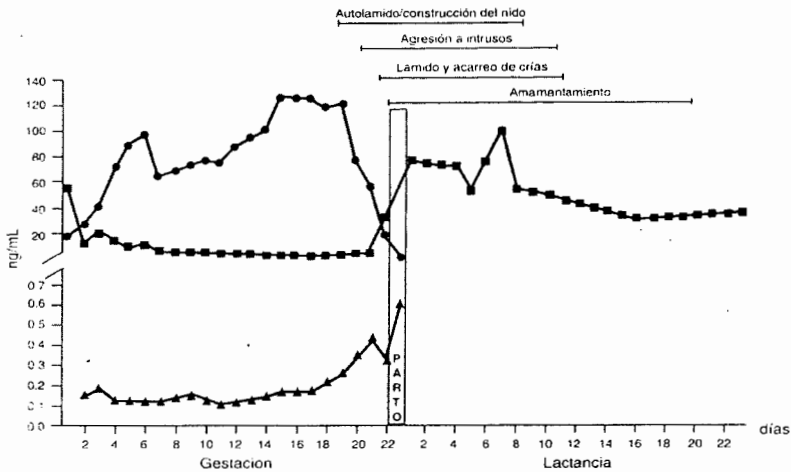


Fig. 4.- Concentraciones de distintas hormonas: (▲-▲-▲) Estradiol. (●-●-●) Progesterona, y (■-■-■) Prolactina en el plasma periférico en la rata gestante y lactante. En la parte superior se citan algunas conductas asociadas a los cambios hormonales (tomado de Escobar-Briones y Aguilar, 2002).

Rosenblatt (1990) propone que las hormonas desempeñan una doble función, como sensibilizadoras y como activadoras de la conducta maternal. La sensibilización se refiere al hecho de que los efectos hormonales no estimulan por si mismos la conducta maternal si no que aumentan la posibilidad de que un estímulo hormonal posterior active esta conducta. Así, las ratas preñadas son sensibilizadas por las hormonas durante la gestación para responder al aumento final de estrógeno: La disminución de progesterona permite que el estrógeno actúe más tarde; a su vez el estrógeno permite que hormonas como la prolactina, la oxitocina, los lactógenos placentarios y la hormona del crecimiento activen la conducta maternal (Rosenblatt y col., 1985).

Parto

Después del parto durante la lactancia temprana, se produce la liberación de prolactina, hormona del crecimiento, hormona adrenocorticotrópica y oxitocina. Esta producción hormonal es estimulada por la succión por parte de las crías, pues dichas hormonas son importantes para la secreción y evacuación láctea. Los mismos estímulos inhiben la liberación de hormonas gonadotrópicas. La estimulación sensorial de tipo olfatoria, visual y auditiva de las crías hacia la madre induce la liberación de prolactina y oxitocina. La concentración periférica de ambas hormonas disminuye según avanza la lactancia y se observa un aumento en la concentración de hormonas gonadotrópicas (Escobar- Briones y Aguilar, 2002).

Cambios conductuales en relación a los diferentes estados reproductivos.

Las hormonas afectan al sistema nervioso de diversas maneras ya sea excitando, inhibiendo o modulando la actividad neuronal de estructuras cerebrales específicas. En la hembra las modificaciones neurales que resultan de los cambios hormonales influyen en la conducta, de tal manera que se incrementa la probabilidad de apareamiento, influyendo así en el éxito reproductivo de la especie (Nelson, 1996).

Las hormonas implicadas en la reproducción cambian la probabilidad de que estímulos específicos provoquen conductas concretas que llevan al organismo a una cópula exitosa, al despliegue de la conducta maternal, etc., a través de intensificar la eficacia de los sistemas sensoriales (Nelson, 1996).

Las ratas hembra en estro son más activas y menos tímidas que las hembras en diestro, esta diferencia se ha atribuido a los altos niveles circulantes de estrógenos antes del estro. Además, existe evidencia de que los productos ováricos pueden alterar la agudeza olfatoria (Pietras y Moulton, 1974) y promover la preferencia por olores "biológicamente relevantes" (Lee y Ingersoll, 1979; McClintock, 1987).

El **anestro** incluye a las fases de **metaestro** y **diestro**, se caracteriza porque los ovarios y órganos accesorios se encuentran en un reposo relativo y por lo tanto la rata hembra es resistente a los intentos de copular por parte del macho. Durante la primera parte del ciclo o **proestro** el rechazo por parte de la hembra a los intentos sexuales del

macho disminuye progresivamente. Al final del **proestro** e inicio del estado de **estro**, la hembra se torna receptiva y permite que ocurra el coito o cópula. Durante estas fases la hembra presenta conductas que se caracterizan por tres aspectos que son: la *atractividad*, que consiste en aquellas características o cualidades que posee una hembra receptiva, como los cambios en la coloración de la piel perigenital y la producción de secreciones como ferohormonas; la *proceptividad*, que consiste en conductas que tienen como fin establecer o mantener la actividad sexual, por ejemplo el correteo en zigzag acompañado de movimientos en la cabeza; y la *receptividad*, que consiste en adoptar una postura para facilitar la cópula, denominada *lordosis* (Fig. 5). Esta consiste en arquear la columna para exponer la zona genital, lo que facilita la inserción peneana durante la cópula. Después de la fase de **estro** la receptividad de la hembra comienza a disminuir progresivamente durante las fases de **diestro** y **metaestro**. Este tipo de comportamiento o patrón de conductas es cíclico (Pfaff y col., 1978).



Fig. 5.- Conducta de lordosis en la rata hembra (modificado de Nelson, 1996).

Se ha observado que durante el **proestro** los niveles de ansiedad disminuyen, probablemente por la influencia de hormonas esteroides (Fernández-Guasti y Picazo, 1990). Varios investigadores han sugerido que durante el **estro** vaginal y conductual hay un incremento en la conducta ambulatoria en campo abierto, lo que se interpreta como una reducción en la ansiedad. Utilizando el paradigma experimental de enterramiento defensivo, que consiste en permitir a las ratas enterrar un alambre a través del cual reciben un choque eléctrico, se ha demostrado una reducción clara en la conducta de enterramiento durante la fase tardía del **proestro** (Fernández-Guasti y Picazo, 1992).

Hay evidencias que sugieren el papel de las hormonas en aspectos "emocionales" como los relacionados con la ejecución de respuestas maternas y respuestas a olores que ocurren en la rata postparto. Se ha encontrado que en hembras vírgenes hay una latencia corta de conducta maternal en respuesta a crías ajenas, cuando se encuentran bajo un tratamiento hormonal que imita el patrón hormonal natural que se presenta al final de la gestación y el parto (Moltz y col., 1970). Dicho patrón hormonal consiste en un periodo inicial alto en concentración de progesterona, seguido por un periodo de baja concentración de la misma y un aumento de estradiol, prolactina y posiblemente oxitocina.

Los mecanismos conductuales mediante los cuales las hormonas facilitan la expresión de la conducta maternal no se han aclarado. Sin embargo, hay evidencias que sugieren que el animal postparto es conductualmente diferente del animal nulípara. Así la hembra primípara es menos evasiva a las crías en comparación con la hembra nulípara. También es menos "tímida" en pruebas de campo abierto y en presencia de su camada está menos dispuesta a alejarse ante la llegada de intrusos (Fleming y Luebke, 1981). Se ha reportado también que la rata postparto que no ha tenido contacto previo con crías, es más atraída por el olor del material del nido que la hembra virgen (Bauer, 1983; Fleming y Luebke, 1981).

Fleming (1981) argumenta que para que una hembra interactúe naturalmente con sus crías, debe mantener proximidad con ellos, esto ha sido explicado como una reducción en su respuesta de miedo a la novedad o neofóbica usual ante los nuevos estímulos así como un incremento en la preferencia o atracción por los olores relacionados con las crías.

En otro estudio se mostró que el tratamiento con estradiol y progesterona que inducen una rápida respuesta maternal en hembras vírgenes y ovariectomizadas, también tiene un efecto al disminuir la "timidez" general de las hembras y al incrementar la atracción que provoca en ellas el olor proveniente del nido de una hembra postparto. Las ratas tratadas hormonalmente, a diferencia del grupo control, muestran una mayor adaptación y una salida más rápida desde un ambiente sin iluminación que les parece familiar a un ambiente más grande, nuevo e iluminado. También muestra una mayor conducta ambulatoria en el campo abierto y permanecen más tiempo en los cuadros inmediatamente más cercanos al material de nido (Fleming y col., 1989).

En un estudio en donde se evaluó el efecto de la exposición a hormonas ováricas en la inducción de conducta maternal de ratas ovariectomizadas, en respuesta al contacto con crías; se observó que las ratas que se encontraban en proestro y las androgenizadas tienen una rápida activación de la conducta maternal, en tanto que las ratas que se encontraban en la fase de diestro difícilmente expresaron las conductas maternas. La rápida activación de la conducta maternal parece depender de estrógenos, en tanto que las concentraciones altas de progesterona inhiben la conducta maternal de ratas androgenizadas que fueron tratadas con gonadotropina coriónica humana. Tomando en cuenta que solo un pequeño porcentaje de ratas en diestro-I realizaron conducta maternal en 48 horas de prueba, parece que en ratas tratadas con estrógeno endógeno la estimulación con crías activa el sistema neural que procesa la expresión de la conducta materna de latencia corta (González y Deis, 1986).

Se han realizado pocos esfuerzos experimentales para determinar el efecto de modificar los niveles hormonales y observar los cambios en la detección de olores. Un estudio reporta ciclicidad en la ejecución de ratas hembra al detectar el olor del ciclopentano (Pietras y Moulton, 1974). Se observó que la ejecución de las ratas hembra ante el olor de diferentes sustancias varía a lo largo del ciclo estral. Los niveles de ejecución alcanzan un pico durante el estro, a diferencia de los niveles de ejecución que se presentan durante el metaestro, diestro y proestro, lo cual coincide con los reportes de que en mujeres la sensibilidad ante los olores fluctúan significativamente a lo largo del ciclo menstrual ocurriendo el pico de ejecución alrededor de la ovulación (Pietras y Moulton, 1974). También existen reportes de variaciones en la ingesta de agua durante el ciclo estral, siendo menor la ingesta durante la ovulación (Pietras y Moulton, 1974). Los autores infieren que cuando los estrógenos son bajos y la progesterona es elevada (diestro), la ejecución de la conducta olfatoria es baja, y en forma opuesta, cuando los estrógenos son altos y la progesterona está baja (estro) los niveles de ejecución olfatoria son altos, de lo que se podría suponer que los estrógenos facilitan la conducta olfatoria mientras que la progesterona deprime la ejecución hasta niveles casi basales (Pietras y Moulton, 1974).

La placentofagia es una conducta que presentan las hembras después del parto y consiste en limpiar al recién nacido del líquido amniótico y de las membranas amnióticas, la hembra come estas membranas, y lame el líquido amniótico impregnado en la piel del recién nacido. Se ha descrito que el ciclo estral influye en la conducta de ingerir la placenta

proveniente de otras ratas (Rosenblatt y Lehrman, 1963), encontrándose que las hembras durante el proestro no comen placenta pero en otras etapas del ciclo estral sí. El efecto del proestro sobre la placentofagia se puede atribuir al pico de estrógenos que existe durante esta fase (Gracia-Pérez, 2001).

Cambios de la actividad eléctrica cerebral en relación a los niveles hormonales.

El ciclo estral resulta de cambios hormonales específicos que tienen influencia sobre aspectos cognitivos, conductuales, perceptuales y emotivos, los cuales se relacionan con cambios en el funcionamiento cerebral. Se han utilizado diferentes técnicas para medir el funcionamiento cerebral, entre ellas el registro de la actividad eléctrica de la cual se tienen diferentes tipos: la actividad unitaria (tasa de disparo de una sola neurona), la actividad multineuronal (tasa de descarga de un grupo de neuronas) y la actividad electroencefalográfica (registro global e integrado de la actividad neuronal de toda una región del cerebro).

El electroencefalograma (EEG) local es un indicador de la actividad de grupos neuronales cuyas corrientes extracelulares asociadas con potenciales sinápticos despolarizantes e hiperpolarizantes se suman para generar los potenciales de campo que los constituyen. El origen principal de las ondas del EEG cortical es la ocurrencia de potenciales en las dendritas y somas de las células piramidales grandes orientadas uniformemente (perpendiculares a la superficie cortical) y con dendritas apicales largas que se extienden realmente a la superficie cortical (Purpura, 1959; Bullock y Basar, 1988; Vanderwolf, 1988 y 1992).

Diversos estudios entre los cuales se ha puesto de manifiesto la influencia de las hormonas sobre la actividad neuronal muestran que el análisis de la actividad multineuronal (AMN) en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y en el área preóptica medial de ratas en libre movimiento revelaron que las frecuencias lentas en grupos de neuronas de estas estructuras son menores durante el metaestro. sin embargo, se incrementan durante el inicio del proestro y alcanza los valores más altos durante el estro (Pardey -Borrero y col., 1985). También mediante la comparación de la potencia absoluta y relativa en ambos hemisferios cerebrales y correlacionando la actividad de sus frecuencias alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2, se encontró que entre la potencia absoluta y relativa no se manifestaban diferencias durante

el ciclo estral. pero se observo que la potencia absoluta en el hemisferio derecho era significativamente más alto con relación al hemisferio izquierdo en la corteza parietal de ratas (Corsi-Cabrera y col., 1992). El núcleo septal lateral relacionado con conductas motivadas y hedónicas (autoplacenteras), así como estados emocionales relacionados con la ansiedad y el miedo, también se ha estudiado en este contexto y se ha reportado un aumento en la tasa de disparo de neuronas que conforman este núcleo durante la fase de proestro disminuyendo considerablemente durante la fase de estro y diestro, siendo el rango más bajo durante la fase de metaestro (Contreras y col., 2000). Se han descrito efectos depresores de la progesterona sobre varios procesos del sistema nervioso central incluyendo respuestas unitarias en el bulbo olfatorio de ranas (Banarjee, 1971; Kawakami y Sawyer, 1959; Oshima y Gorbman, 1969), mientras que en otro estudio se observo que los estrógenos incrementan la sensibilidad a olores en mujeres hipogonadales (Schneider y col., 1958)

El incremento de los niveles circulantes de estrógenos se asocia no solamente con una mayor ejecución en la detección de olores, si no también con una mayor excitabilidad del sistema olfatorio (Pietras y Moulton, 1974). En la rata los potenciales evocados obtenidos mediante la estimulación del bulbo olfatorio, se incrementan cuando se inyecta estradiol (Curry, 1971). A diferencia de lo anterior, la administración de progesterona o de una combinación de progesterona y estradiol deprimen la respuesta (Pietras y Moulton, 1974).

Se han reportado además cambios en la respuesta electrofisiológica de mujeres a lo largo del ciclo menstrual, lo cual sugiere el importante papel de estas hormonas en la modulación de las funciones corticales (Solís-Ortiz y col., 1994). Los sistemas neuronales que participan en funciones cognitivas pueden ser sensibles a fluctuaciones de las hormonas sexuales esteroides durante la edad adulta. Así, diversas tareas cognitivas e índices directos de actividad cerebral muestran variaciones en la mujer durante el ciclo menstrual (Krug y col., 2000).

En mujeres se observó, que la potencia absoluta de las bandas delta, theta y alfa 1 durante el periodo premenstrual es más alta, pero durante la menstruación la potencia absoluta de las bandas alfa 2, beta1 y beta 2 es más elevada (Solís-Ortiz y col., 1994). A su vez, la potencia relativa de las frecuencias alfa lentas es más baja y la de frecuencias

rápidas más alta durante el periodo premenstrual (Solis-Ortiz y col., 1994). La correlación interhemisférica entre los lóbulos frontales es mayor durante la ovulación pero durante la fase premenstrual, la correlación interhemisférica en los lóbulos occipitales es más alta (Solis-Ortiz y col., 1994). En otro tipo de estudio se ha visto que en mujeres durante el periodo ovulatorio los niveles de atención ante estímulos visuales de tipo sexual son más altos, que durante el periodo lúteo (Krug y col., 2000).

Corteza Prefrontal

Leonard (1969) demostró que el núcleo talámico medio dorsal de la rata establece conexiones con distintas regiones de la corteza, de acuerdo a la definición de Rose y Woolsey (1948) la Corteza Prefrontal es aquella que recibe proyecciones del núcleo medio dorsal del tálamo. En la corteza prefrontal (CPF) se distinguen varias regiones como el área cingulada anterior que constituye al área prefrontal medial; el área infralímbica, el área orbital, el área insular agranular ventral, dorsal y un área pequeña de la neocorteza frontal, que forma parte del área motora rostral, la cual se considera una segunda área motora de miembros anteriores y posteriores (Beckstead y col., 1979) (Fig.6).

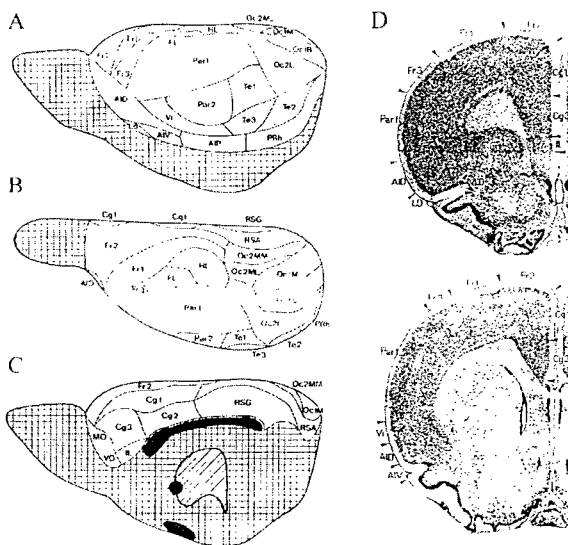


Fig. 6.- Se muestra la localización del área Fr2 de la Corteza Frontal en planos (A) Lateral; (B) Dorsal; (C) Medial; y (D) Cortes coronales del cerebro de la rata. Áreas frontales (Fr1-Fr3), áreas Parietales (Par1-Par2), áreas Temporales (Te1-Te3), áreas Occipitales (Oc1B, Oc1M, Oc2L, Oc2MM, Oc2ML), áreas del Cíngulo o de la Corteza Prefrontal medial (Cg1-Cg3), área Infralímbica (IL), áreas de la Corteza Orbital (MO, LO, VO), áreas de la Corteza Insular (AID, AIP, AIV), Corteza Perirrinal (Prh), Corteza Retroespienal (RSA, RSG) (Tomado de Zilles, 1990).

Además de sus conexiones talamocorticales la corteza prefrontal tiene conexiones hacia otras estructuras subcorticales y recibe también aferencias de la sustancia nigra, del tegmento ventral, de la amígdala, del claustrum, del hipotálamo lateral y del área CA1 del hipocampo. También hay proyecciones prefrontales hacia el tálamo mediodorsal, el estriado y el núcleo accumbens, la amígdala, el septum lateral, el puente y el mesencéfalo, así como proyecciones directas a regiones autonómicas del tallo cerebral. Se ha mostrado que la corteza prefrontal media es el origen de fibras corticofugales hacia el área tegmental ventral que utilizan glutamato o aspartato como neurotransmisor (Beckstead y col., 1979).

La CPFm como corteza asociativa está implicada en la realización de secuencias organizadas, útiles en el medio ambiente natural para la construcción de nidos o la acumulación de alimentos (Kolb y Wishaw, 1983a). Así, en condiciones experimentales en laboratorio se ha observado que la CPFm participa en comportamientos que implican aprendizaje, como la apertura de cerraduras (Kolb y Wishaw, 1983b). Las lesiones en la CPF disminuyen la capacidad para adoptar nuevas estrategias de supervivencia ante contingencias en el ambiente, capacidad natural en la rata, las lesiones frontomediales no evitan que la rata aprenda a responder a velocidad normal ante alguna prueba, pero cuando se presenta alguna modificación en la prueba las ratas lesionadas perseveran en la primera respuesta que aprendieron (Divac, 1971).

Las lesiones en la CPF parecen alterar las conductas sexuales y el comportamiento social en diferentes mamíferos (Fritts y col., 1998; Holson, 1986). Muchas de las conductas sexuales y sociales requieren de una secuencia temporal y espacial bien organizada, de modo que ratas con lesiones en la CPF presentan alteraciones en esta organización conductual. Estas alteraciones conductuales se han atribuido a un efecto directo sobre el procesamiento olfatorio ya que las conductas sexuales y sociales dependen mucho de los estímulos olfatorios y la corteza orbital recibe aferencias de este tipo

(Eichenbaum y col., 1980; Ferreira y col., 1987). Otra posible explicación es que resulte alterado el componente afectivo o emocional ya que la CPF recibe una gran cantidad de aferencias desde la amígdala y los sistemas dopaminérgicos (DAérgicos) mesolímbicos (Krettek y Price, 1977; Lindvall y col. 1978).

Area Tegmental Ventral.

El área tegmental ventral (ATV) está situada en la formación reticular mesencefálica que es adyacente al núcleo interpendicular, al núcleo rojo y a la sustancia nigra. Esta estructura fue descrita y reconocida morfológicamente por Tsai (1925) quien la denominó ATV. Estudios en ratas y en gatos han demostrado que el ATV contiene cinco agrupaciones celulares diferentes: núcleo parabranchial, núcleo paranigral, núcleo lineal-central, núcleo interfascicular y núcleo lineal-rostral (Phillipson 1979 a y b).

Mediante estudios de histofluorescencia se encontró que el ATV está compuesta principalmente por neuronas DAérgicas entremezcladas (Dahlström y Fuxe, 1964; Albanese, 1982; Albanese y Bentivoglio, 1982) con otras no DAérgicas, las cuales posiblemente contienen GABA y catecolaminas (van der Kooy y col., 1981), así como colescistocinina o encefalinas (Hokfelt y col., 1980).

Las neuronas del ATV envían proyecciones ascendentes hacia estructuras del cerebro anterior como la Corteza frontal, el septum lateral, el núcleo accumbens, el caudado putamen y la habénula lateral (Albanese y Minciachi, 1983) así como al tálamo, hipotálamo, área preóptica, amígdala (Loughlin y Fallon, 1983) y al núcleo de la base de la estría terminalis (Beckstead y col., 1979). Las proyecciones descendentes van hacia la parte media del tegmento mesencefálico, incluyendo el núcleo del rafe dorsal, el núcleo parabranchial y el locus coeruleus (Beckstead y col., 1979).

Se ha observado que lesiones en el ATV alteran los procesos motivacionales en la conducta de ingesta de agua, sin embargo esta lesión no altera los procesamientos neuronales para la ejecución motora de la misma (Papp y Bal, 1986), lo cual apoya la hipótesis de que el ATV y por lo tanto el sistema mesolímbico, son importantes para la integración de estímulos en la generación de la motivación y su transición al sistema de ejecución (Mogenson y col., 1980; Simon y col., 1980).

También se han referido al ATV como un substrato neural importante para la motivación y ejecución de la conducta sexual y maternal (Bitran y Hull, 1987).

Las neuronas DAérgicas mesolímbicas en el ATV proyectan hacia el núcleo accumbens de modo que se ha pensado que este núcleo actúa como una interfase entre la corteza límbica y el sistema motor extrapiramidal modulando la actividad motora dirigida a una meta (Mogenson y col., 1980), por consiguiente, los cambios en la excitabilidad de las neuronas en el ATV podrían modificar la respuesta conductual ante estímulos ambientales y farmacológicos. Además, estudios posteriores demostraron que estímulos fisiológicamente relevantes, como la presentación de alimento o la interacción social provoca la liberación de DA en el ATV (Zhang y col., 1994).

Sistema Dopaminérgico Mesoprefrontal

El Sistema Dopaminérgico Mesoprefrontal (SDMP) (que va del mesencéfalo a la corteza) inerva a la CPF y a la corteza del cíngulo (Fig. 7). Es un sistema de neurotransmisión que ha sido identificado y caracterizado anatómica, farmacológica y electrofisiológicamente tanto en roedores, como en otros mamíferos, incluyendo al ser humano. La inervación DAérgica de la corteza prefrontal (CPF), que es particularmente densa en las capas V y VI, se origina desde el grupo de células DAérgicas A10 localizadas en el ATV (Lindvall y Björklund, 1974) y aunque las neuronas DAérgicas del ATV inervan también regiones subcorticales límbicas, éstas se proyectan específicamente a estructuras corticales frontales (Thierry y col., 1973).

Este subsistema se ha identificado como una entidad funcional y farmacológicamente diferente (Mogenson y Yim, 1991) de los otros sistemas dopaminérgicos que surgen del ATV como el *mesolímbico* (que inerva estructuras límbicas como la amígdala, el hipocampo, el septum y el núcleo accumbens), el *mesoaccumbens* que inerva exclusivamente al núcleo accumbens y el *mesoestriatal* que inerva al complejo estriatal que está formado por el caudado putamen, accumbens y el túbulo olfatorio (Thierry y col., 1973).

Las proyecciones que van desde la CPF hasta el ATV (que se originan predominantemente en la corteza prelímbica e infralímbica) parecen ser escasas (Beckstead y col., 1979), aunque muy específicas. Como se menciona anteriormente, el

Sistema DAérgico mesoprefrontal desempeña un rol importante en procesos neurales para la organización temporal de conductas motoras, así como en el control de procesos cognitivos, motivacionales y emocionales (Simon, 1980).

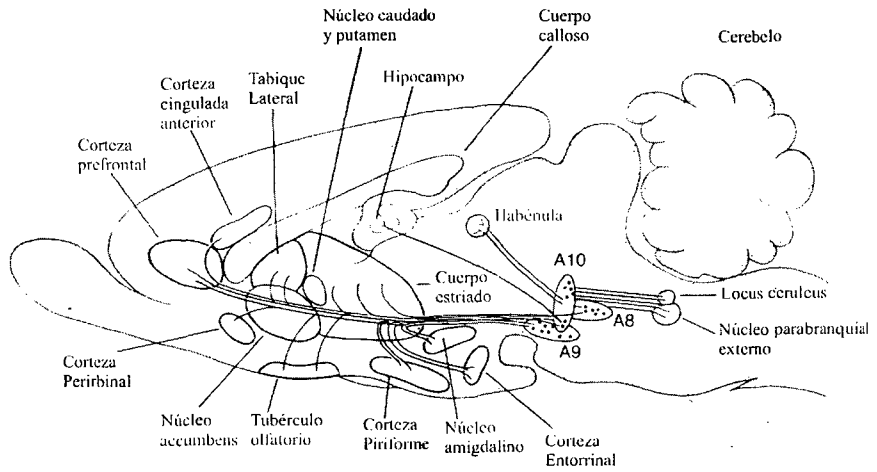


Fig. 7.- Sistema Dopaminérgico Mesoprefrontal (tomado de Kandel, 2001)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Al igual que otros mamíferos, los diferentes estadios reproductivos de la rata hembra, como son el ciclo estral, la gestación y la lactancia, se relacionan con cambios hormonales específicos. Por otro lado se ha mostrado que ocurren cambios importantes en diversos aspectos cognitivos, perceptuales, emotivos o de sensibilidad sensorial con relación a estos estadios reproductivos, lo que ha llevado a sugerir que la causa de estas alteraciones funcionales se debe a los cambiantes niveles hormonales.

El sistema DAérgico mesoprefrontal (sistema ascendente que se origina en las células DAérgicas A10 del área tegmental ventral y que termina casi exclusivamente en la corteza prefrontal medial) es un sistema de transmisión neural que ha sido implicado de manera importante en la respuesta a estímulos novedosos y /o recompensantes, es decir que tengan algún significado biológico para los organismos, así como en el control de procesamientos cognitivos motivacionales y emocionales; además, la funcionalidad de este sistema es sensible a los diferentes niveles hormonales que caracterizan a cada estado reproductivo de la rata hembra. Por lo que en este trabajo se pretende determinar si las estructuras que constituyen al sistema DAérgico mesoprefrontal (corteza prefrontal medial y área tegmental ventral) presentan cambios en el EEG característicos durante la presentación de estímulos sensoriales que se sabe se relacionan con el despliegue de la conducta maternal en ratas vírgenes durante las diferentes fases del ciclo estral de la rata virgen y en la rata lactante.

HIPÓTESIS:

La actividad electroencefalográfica de la corteza prefrontal medial y del área tegmental ventral presentará cambios característicos en relación temporal precisa con la presentación de estímulos auditivos y olfatorios provenientes de crías, en ratas lactantes y en ratas vírgenes dependiendo de la etapa del ciclo estral en que se encuentren.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la posible participación del sistema DAérgico mesoprefrontal en la modulación de la sensibilidad a diferentes estímulos sensoriales durante el ciclo estral de la rata virgen y en ratas lactantes.

OBJETIVOS PARTICULARES:

1) Determinar los cambios EEG característicos de la CPFm y del ATV en ratas lactantes y en ratas vírgenes durante el ciclo estral ante la audición de: a) chillido de crías y b) ruido raro.

2) Determinar los cambios EEG característicos de la CPFm y del ATV en ratas lactantes y en ratas vírgenes durante el ciclo estral ante el olfateo de: a) material proveniente de un nido y b) material proveniente de una caja habitación de ratas vírgenes.

METODOLOGÍA:

Se utilizaron ratas hembra de la cepa Wistar adultas de 80 a 90 días de edad. Estas se mantuvieron en el bioterio desde el nacimiento bajo un ciclo invertido (12 horas de luz -12 horas de oscuridad) en donde la luz se enciende a las 8 de la noche y se apaga a las 8 de la mañana, a una temperatura de 24 a 26°C con agua y comida *ad libitum*. Las ratas fueron hospedadas en cajas de acrílico transparente con tapas de acero inoxidable y una capa de aserrín en el piso. Desde el destete hasta antes de la cirugía las hembras permanecieron en grupos de 5-6 sujetos por caja.

Implantación de electrodos:

Las ratas hembra vírgenes de 250-300g de peso, fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (35mg/kg) para la implantación de electrodos bipolares en la CPFm (3.2mm anterior a bregma, 0.6 mm lateral a la línea media y 3.2 mm por debajo de la duramadre) y el ATV (5.8- 6.04 mm posterior a bregma, 0.5 mm lateral a la línea media y 8.2 mm por debajo de la duramadre) en ambos hemisferios según las coordenadas estereotáxicas del atlas de Paxinos y Watson (1982).

Los electrodos se construyeron con un alambre de acero inoxidable de 200 μ m de diámetro y un alambre de nicromo de 120 μ m de diámetro, barnizados y pegados en toda su longitud excepto en las puntas, donde quedó descubierta la superficie de su sección transversal. Entre las puntas quedó una separación de 0.5 mm. Se colocaron además dos tornillos de acero inoxidable uno en la parte más posterior y otro en la parte más anterior del cráneo como electrodos de referencia.

La salida de los electrodos fue soldada a un conector "hembra" miniatura que se fijó al cráneo con cemento dental.

Después de un periodo de recuperación postoperatorio de 7 a 10 días, se tomaron frotis vaginales de las hembras para evaluar y cuantificar los tipos celulares característicos de las etapas del ciclo estral. Estos frotis se realizaron succionando con una pipeta el líquido intravaginal, la muestra fue colocada sin teñir en un portaobjetos y se observó al microscopio con el fin de evaluar la etapa del ciclo estral en que se encontraba la rata.

Registros Electroencefalográficos

Los registros del EEG se realizaron cuando las ratas se encontraban en la tarde del proestro - mañana del estro (P-E) y en el diestro (D) entre las 14:00 y las 17:00 h. En el caso de las ratas madre, las ratas implantadas que ya habían sido registradas durante el P-E y D, se cruzaron con machos intactos, y luego del periodo de gestación (21 a 23 días) se efectuaron los registros del EEG en los primeros 3 a 8 días de la lactancia. Cada día de prueba las ratas fueron llevadas al cuarto de registro en su propia caja habitación y después de 1h de adaptación al cuarto se colocaron en una caja de registro con aserrín limpio y se registró la actividad eléctrica cerebral. Las salidas de los electrodos se conectaron a la entrada de un polígrafo marca Grass modelo 7, del cual una vez amplificadas y filtradas las señales, fueron enviadas a un convertidor analógico digital (modelo PCL-812) el cual sirvió como interfase hacia la microcomputadora donde se instalaron los programas computacionales elaborados ex-profeso (Hernández-González y col., 1997). Para la captura del EEG un tablero con 7 botones conectado también al convertidor analógico digital permitió iniciar la captura de segmentos de 2 s de registro electroencefalográfico con una FM de 256 Hz, específicamente durante la ejecución de cada conducta o durante la presentación de cada estímulo. Así, numerosos segmentos del EEG fueron capturados específicamente mientras la rata permanecía en el estado de vigilia quieto, así como durante la presentación de estímulos auditivos y olfatorios.

Cada rata virgen en P-E o en D, así como cada rata madre, fue sometida a la presentación de 2 estímulos auditivos, uno relacionado con la conducta maternal (el chillido de crías) y otro estímulo novedoso no relacionado con crías (un ruido raro. Para el primer estímulo auditivo, se utilizaron 3 crías de 3-10 días de edad envueltas en una

franela (para evitar que la rata percibiera el olor), a las que se les presionó ligeramente las patas traseras y la cola de modo que emitieran vocalizaciones y/o chillidos audibles. El registro EEG se capturó mientras la rata estaba atenta a los sonidos que emitía la cría y permanecía en estado de vigilia-quieto. El estímulo auditivo novedoso consistió en exponer a la hembra a un ruido raro (sonido rítmico producido por la separación de tiras de velcro). Ambos estímulos auditivos fueron provocados por 1 o 2 observadores que sujetaron a las crías o las tiras de velcro por fuera de la caja de registro donde estaba la rata, aproximadamente a 30cm de la pared de la caja, la cual estaba cubierta por una tela oscura para evitar la visualización de la fuente de los estímulos auditivos.

Así mismo, cada rata en P-E, en D o rata madre fue también sometida a 2 estímulos olfatorios; uno relacionado con la conducta maternal (material proveniente de un nido de crías de máximo 5 días de edad) y otro estímulo olfatorio no relacionado con la conducta maternal (material proveniente de una caja de hembras vírgenes de 90-150 días de edad). Para ello, el material proveniente de nido o de caja de hembras se colocó en una caja de vidrio limpia, la cual se colocó a su vez en la esquina opuesta de donde se encontraba la rata dentro de la caja de registro. Se midió la latencia para acercarse a oler el aserrín y se capturó el registro EEG específicamente mientras la hembra olía el aserrín, sin ejecutar ningún movimiento a excepción de ligeros movimientos de las vibrisas. El intervalo de tiempo entre la aplicación de cada estímulo fue de 3 a 5 minutos presentados en forma aleatoria.

Análisis Electroencefalográfico

Se incluyeron al menos 10 segmentos del EEG cada uno de 1s (y como máximo 20) de cada sujeto y cada situación conductual. Mediante un programa que aplica la Transformada Rápida de Fourier (TRF), se calculó la potencia total entre 4 y 21 Hz de modo que se obtuvo la potencia absoluta (PA) y potencia relativa (PR) de cada Hz. Estos valores son parámetros de medición complementarios: la PA es una estimación de la magnitud de los componentes de la señal (amplitud al cuadrado del área bajo la curva de las ondas que constituyen cada banda de frecuencia), en tanto que la PR es la proporción de potencia con que contribuye cada banda al espectro total de potencia del EEG.

Posteriormente se aplicó un análisis de componentes principales para determinar cuales frecuencias covarian juntas, usando la PA de cada Hz como variables (únicamente de la condición basal vigilia-quieto). Este método permite determinar las bandas en que se divide el EEG del ATV y CPFm. Se aplicó nuevamente la TRF para obtener los valores de PA y PR de cada banda. Cabe mencionar que para el análisis se eliminaron todos aquellos segmentos de registro EEG que tuvieron artefactos por ruido o movimiento.

Histología

La localización de la punta de los electrodos en las estructuras cerebrales se verificó mediante la técnica descrita por Guzmán-Flores y col., 1958. Para ello se administró una dosis letal de pentobarbital y los animales fueron perfundidos por vía intracardiaca con una solución de formalina al 10%. Veinticuatro horas más tarde se extrajeron los cerebros y permanecieron al menos por 40 horas en la misma solución.

Posteriormente se incluyeron en parafina y se hicieron cortes coronales de 25 μ m en un microtomo. Los cortes se colocaron en portaobjetos para obtener fotografías amplificadas. La diferencia en la densidad óptica entre la sustancia gris y la sustancia blanca permite obtener un contraste que facilita identificar con certeza las grandes estructuras cerebrales así como la trayectoria del electrodo que se observa como una fina brecha que va desde la corteza a las estructuras subcorticales.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue limitado a 4-21Hz, ya que es probable que las frecuencias bajas estén contaminadas con artefactos por movimiento del cable. Para determinar las diferencias entre condiciones, los valores de PA y PR de las diferentes bandas en cada estructura fueron sometidas a un ANOVA (Análisis de varianza) de dos factores para medidas repetidas. Para propósitos estadísticos los valores de PA fueron transformados a logaritmos. Para determinar las diferencias entre pares de medias, fue usada la prueba *t* de Student. Las diferencias se consideraron significativas cuando se alcanzo un valor de $p < 0.05$ a dos colas.

Conductuales

Durante las pruebas auditivas, tan pronto iniciaba el estímulo la rata se acercaba a la esquina más cercana a la fuente del estímulo y permanecía en una postura erguida-quieta con escasos movimientos ligeros de cabeza y/o vibrisas, en esta situación es cuando se registró el EEG.

Durante las pruebas de olfateo en que la rata hembra fue expuesta al aserrín proveniente del nido de crías y de una caja habitación con hembras vírgenes, durante las fases de proestro-estro y diestro el registro EEG sólo se tomó mientras la hembra olía el aserrín sin tener contacto con dicho material. La rata adoptaba una postura quieta con la cabeza ligeramente inclinada hacia el interior del recipiente donde estaba el aserrín de nido o de hembras y solo realizaba ligeros movimientos de cabeza y/o de vibrisas. Los parámetros conductuales durante las pruebas de olfacción, se presentan en la tabla 1. La latencia es el tiempo en segundos que transcurre desde que se coloca el material de nido o de hembras en la caja, hasta que ésta última se acerca por primera vez a olfatear dicho material, la frecuencia es el número total de veces que la hembra se acerca a olfatear el material y la duración el tiempo total en segundos que la rata permaneció olfateando el material. Como se puede observar, las ratas madres presentaron una mayor frecuencia y duración durante el olfateo del material de nido respecto a las ratas en P-E y D, diferencia que no se presentó ante el olfateo de material de hembras.

Tabla 1. Media \pm ES de la latencia (s), frecuencia y duración (s) presentadas por las ratas en los diferentes estados reproductivos ante el olfateo de material de nido y de material de hembras.

	Material de Nido				Material de Hembras			
	Proestro- Estro	Diestro	Mamás		Proestro- Estro	Diestro	Mamás	
Latencia	39.8 \pm 15.1	14.7 \pm 3.4	26.5 \pm 9.4	NS	13.8 \pm 5.2	21.4 \pm 5.8	15.1 \pm 3.7	NS
Frecuencia	3.7 \pm 0.5	3.8 \pm 0.4	6.1 \pm 0.9*	p= 0.03	2.8 \pm 0.3	3.1 \pm 0.3	3.5 \pm 0.6	NS
Duración	16.8 \pm 2.5	22.8 \pm 3.3	31.5 \pm 3.9**	p= 0.01	11.8 \pm 1.3	13.2 \pm 1.5	19.1 \pm 4.4	NS

* Significativamente mayor respecto a Proestro-Estro y Diestro.

** Significativamente mayor respecto a Proestro-Estro.

Electroencefalográficos

Bandas de frecuencia delimitados por componentes principales.

El análisis de componentes principales aplicado a la actividad del EEG del estado de vigilia-quieto da origen a tres factores independientes, ó eigenvectores que explicaron el 57.75% de la varianza total. La rotación varimax de los tres componentes mostró que las bandas de frecuencia de 1Hz fueron agrupadas formando tres bandas ligeramente diferentes de las bandas que han sido empíricamente determinadas en la rata.

El primer componente fue conformado por las frecuencias altas de 12-21 Hz y explicó el 38.67% de la varianza total, el segundo componente fue conformado por frecuencias entre 8-11 Hz y explicó el 12.03% de varianza total y el tercero incluyó a las frecuencias entre 6-7 Hz y explicó el 7.04% de la varianza total (Tabla 2).

<i>Eigenvectors</i>			
<i>Hz</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
4	-0.314	-0.288	-0.557
5	-0.078	-0.266	-0.060
6	0.018	-0.240	0.685
7	-0.141	0.279	0.696
8	-0.058	0.646	0.415
9	0.061	0.732	-0.046
10	0.269	0.694	0.111
11	0.323	0.634	-0.124
12	0.562	0.425	-0.042
13	0.647	0.388	0.113
14	0.663	0.326	0.117
15	0.726	0.260	0.160
16	0.746	0.279	0.007
17	0.827	0.165	-0.037
18	0.821	0.110	-0.067
19	0.843	0.022	-0.037
20	0.850	0.054	0.034
21	0.868	-0.017	0.017
Porcentaje acumulado de la varianza explicada	38.67	50.71	57.75

Tabla 2. - Resultados del Análisis de Componentes Principales del espectro de potencia de EEG de la CPF y del ATV por cada Hz durante el estado basal de vigilia quieto, valores rotados. Note como los valores mayores a 0.500 delimitan a c/u de los componentes.

Resultados de Potencia Absoluta y Potencia Relativa

Análisis de Varianza de Medidas Repetidas (Condiciones en cada estado reproductivo)

Entre paréntesis se expresan valores de t (t), valor de significancia (p), y grados de libertad (gl) Durante el P-E, en la **corteza prefrontal izquierda (CPF_i)** la PA de la banda de 8-11 y de 12-21 Hz presentó un incremento durante el olfateo de material del nido ($t = -5.23$, $p = 0.0005$, $n = 20$, $gl = 19$; $t = -3.63$, $p = 0.001$, $n = 20$, $gl = 19$, respectivamente) y durante el olfateo de material de hembras ($t = -4.98$, $p = 0.00008$, $n = 20$, $gl = 19$; $t = -3.40$, $p = 0.002$, $n = 20$, $gl = 19$, respectivamente) respecto a la condición de vigilia-quieto. Durante el D, la PA de las mismas bandas aumentó también durante el olfateo de material de nido ($t = -4.47$, $p = 0.0002$, $n = 19$, $gl = 18$; $t = -3.28$, $p = 0.004$, $n = 19$, $gl = 18$, respectivamente) como durante el olfateo de material de hembras ($t = -4.68$, $p = 0.0002$, $n = 18$, $gl = 17$; $t = -2.90$, $p = 0.009$, $n = 18$, $gl = 17$ respectivamente) respecto a vigilia-quieto. Esta actividad cortical fue diferente *en las ratas madre*, ya que en la CPF_i sólo la PA de la banda de 8-11 Hz aumentó durante el olfateo de material de nido ($t = -5.06$, $p = 0.0003$, $n = 12$, $gl = 11$) y de material de hembras ($t = -4.42$, $p = 0.001$, $n = 12$, $gl = 11$) respecto al estado vigilia quieto (Fig. 9).

En la **corteza prefrontal derecha (CPF_d)**, la PA de las bandas de 8-11 y 12-21 Hz mostró un comportamiento idéntico a aquel observado en la CPF_i tanto en el P-E como en el D. Durante el P-E, la PA de la banda de 8-11 y de 12-21 Hz presentó un incremento durante el olfateo de material del nido ($t = -4.94$, $p = 0.00009$, $n = 20$, $gl = 19$; $t = -3.22$, $p = 0.004$, $n = 20$, $gl = 19$, respectivamente) como durante el olfateo de material de hembras ($t = -4.47$, $p = 0.0002$, $n = 20$, $gl = 19$; $t = -3.71$, $p = 0.001$, $n = 20$, $gl = 19$, respectivamente) respecto a la condición de vigilia-quieto. Durante el D, la PA de las mismas bandas aumentó también durante el olfateo de material de nido ($t = -6.36$, $p = 0.00001$, $n = 19$, $gl = 18$; $t = -3.69$, $p = 0.001$, $n = 19$, $gl = 18$ respectivamente) y de material de hembras ($t = -6.89$, $p = 0.000$, $n = 18$, $gl = 17$; $t = -6.12$, $p = 0.00001$, $n = 18$, $gl = 17$ respectivamente) en relación al estado vigilia quieto. Al igual que en la CPF_i, la actividad de la CPF_d en las ratas madre fue diferente: la PA de la banda de 8-11 Hz mostró también un incremento durante el olfateo de material de nido ($t = -5.47$, $p = 0.0001$, $n = 12$, $gl = 11$) y el olfateo de material de hembras ($t = -4.45$, $p = 0.0009$, $n = 12$, $gl = 11$) en relación al estado vigilia quieto, pero además la PA de la banda de 6-7 y 8-11 Hz aumentó durante el chillido de crías ($t = -4.63$, $p = 0.0004$, $n = 14$, $gl = 13$; $t = -3.43$, $p = 0.004$, $n = 14$, $gl = 13$ respectivamente) respecto al estado vigilia quieto (Fig.10) aunque no así

durante el ruido raro. En la tabla 3 se presenta el resumen de los cambios en el EEG con las respectivas diferencias significativas en los diferentes estados reproductivos.

La actividad del registro EEG del **área tegmental ventral izquierda (ATVi)** mostró un comportamiento idéntico tanto en el P-E como en el D. En el P-E, sólo la PA de la banda de 8-11 Hz se incrementó durante los estímulos olfatorios de material de nido ($t = -5.030$, $p = 0.0002$, $n = 13$, $gl = 12$) y de hembras ($t = -4.31$, $p = 0.001$, $n = 13$, $gl = 12$) respecto a la conducta de vigilia-quieto. Similarmente en el D, la PA de la banda de 8-11 Hz fue también mayor durante el olfateo de material de nido ($t = -3.64$, $p = 0.003$, $n = 13$, $gl = 12$) y el olfateo de material de hembras ($t = -3.47$, $p = 0.004$, $n = 14$, $gl = 13$) respecto a vigilia -quieto. En el ATVi de las ratas madre, la PA de la banda de 8-11 Hz aumentó ante el olfateo de material de nido ($t = -3.63$, $p = 0.02$, $n = 5$, $gl = 4$) y de material de hembras ($t = -2.65$, $p = 0.04$, $n = 6$, $gl = 5$) ambas con respecto a la conducta de vigilia quieto. Además la PA de la banda de 8-11 Hz ante el chillido de crías disminuyó ($t = -1.23$, $p = 0.004$, $n = 6$, $gl = 5$) con respecto a la actividad durante la audición de un ruido raro (Fig. 11)

Los cambios EEG en el **área tegmental ventral derecha (ATVd)** también fueron similares: tanto en el P-E como en el D la PA de la banda de 8-11 Hz se incrementó durante el olfateo de material de hembras ($t = -3.21$, $p = 0.006$, $n = 15$, $gl = 14$; $t = -4.91$, $p = 0.0001$, $n = 18$, $gl = 17$) respectivamente y sólo en el D durante el olfateo de material de nido ($t = -3.12$, $p = 0.007$, $n = 15$, $gl = 14$) respecto al estado vigilia-quieto, en tanto que la PA de la banda de 12-21 Hz se incrementó durante el olfateo de hembras tanto en el D como en el P-E ($t = -3.58$, $p = 0.002$, $n = 18$, $gl = 17$; $t = -3.52$, $p = 0.003$, $n = 15$, $gl = 14$) respectivamente, y sólo en el P-E durante el olfateo de material de nido ($t = -3.21$, $p = 0.005$, $n = 16$, $gl = 15$), todas estas diferencias respecto a la conducta de vigilia-quieto. Al igual que en el ATVi de las ratas madre, la PA de la banda de 8-11 Hz presentó un aumento durante el olfateo de material de nido ($t = -4.33$, $p = 0.003$, $n = 8$, $gl = 7$) y de material de hembras ($t = -3.84$, $p = 0.006$, $n = 8$, $gl = 7$) respecto a la conducta de vigilia quieto, pero además, la PA de esta misma banda presentó también una disminución durante el olfateo de material de nido respecto al olfateo de material de hembras ($t = -4.38$, $p = 0.004$, $n = 7$, $gl = 6$) (Fig.12, Tabla 3).

El hecho de que los cambios en el registro EEG tanto en la CPF como en el ATV sean muy similares en el P-E y el D durante la presentación de los estímulos olfatorios,

sugieren que en ambas estructuras se presenta sólo una activación general en respuesta a tales estímulos olfatorios sin que haya una diferenciación entre los estímulos con y sin significado maternal.

Por otro lado, aunque en la CPF la actividad EEG de las ratas madre fue un poco diferente de aquella del P-E y D, en el ATV fue donde se encontraron los principales cambios EEG de discriminación entre estímulos auditivos (CPF_i) y olfatorios (ATV_d) relacionados o no con la conducta maternal.

CPF_i

	Estro			Diestro			Mamás		
	6-7	8-11	12-21	6-7	8-11	12-21	6-7	8-11	12-21
Vigilia-Quieto		↓	↓		↓	↓		↓	
Material-nido		↑ p≤0.0005	↑ p≤0.001		↑ p≤0.0002	↑ p≤0.004		↑ p≤0.0003	
Material-Hembras		↑ p≤0.00008	↑ p≤0.002		↑ p≤0.0002	↑ p≤0.009		↑ p≤0.001	

CPF_d

	Estro			Diestro			Mamás		
	6-7	8-11	12-21	6-7	8-11	12-21	6-7	8-11	12-21
Vigilia-Quieto		↓	↓		↓	↓		↓	
Material-nido		↑ p≤0.00009	↑ p≤0.004		↑ p≤0.00001	↑ p≤0.001		↑ p≤0.0001	
Material-Hembras		↑ p≤0.0002	↑ p≤0.001		↑ p≤0.00001	↑ p≤0.00001		↑ p≤0.0009	
Chillido-nido								↑ p≤0.0004	

ATV_i

	Estro			Diestro			Mamás		
	6-7	8-11	12-21	6-7	8-11	12-21	6-7	8-11	12-21
Vigilia-Quieto		↓			↓			p≤0.02	
Material-nido		↑ p≤0.0002			↑ p≤0.003			p≤0.04	
Material-Hembras		↑ p≤0.001			↑ p≤0.004				
Chillido nido								↓	
Ruido raro								↑ p≤0.004	

ATV_d

	Estro			Diestro			Mamás		
	6-7	8-11	12-21	6-7	8-11	12-21	6-7	8-11	12-21
Vigilia-Quieto		↓	↓		↓	↓		↓	
Material-nido			↑ p≤0.005		↑ p≤0.007			↑ p≤0.003	↓
Material-Hembras		↑ p≤0.006	↑ p≤0.003		↑ p≤0.0003	↑ p≤0.002		↑ p≤0.006	↑ p≤0.004

Tabla 3.- Resumen de los cambios EEG (con las respectivas diferencias significativas) en los diferentes estados reproductivos de la rata hembra obtenidos en relación a la presentación de los diferentes estímulos sensoriales.

Análisis de Varianza de Medidas Repetidas (Estados Reproductivos x cada condición)

En la tabla 4 se resumen los cambios EEG obtenidos en relación a los diferentes estímulos sensoriales (condiciones) durante los diferentes estados reproductivos.

Durante la condición de vigilia –quieto, la cual se consideró como registro basal. la actividad EEG de la CPFi, CPFd y ATVd de las ratas en estro se caracterizó por presentar una menor PR de la banda de 12-21 Hz sobre todo respecto a las ratas lactantes. y solo en la CPFi también respecto a las ratas en diestro (Figs. 13 y 14).

Durante el *chillido de crías*. en la CPFi la PR de la banda de 8-11 Hz fue menor en las ratas madre respecto a las ratas en P-E ($t = 2.83$, $p = 0.01$, $n = 14$, $gl = 13$), en tanto que la PR de la banda de 12-21 Hz fue mayor en las madres respecto a las ratas en P-E ($t = -2.74$, $p = 0.01$, $n = 14$, $gl = 13$). En la CPFd la PR de la banda de 8-11 Hz fue menor en las madres respecto a las que estaban en P-E ($t = 2.27$, $p = 0.03$, $n = 21$, $gl = 20$) (Fig. 15). También durante el *chillido de crías* en el ATVi la PR de la banda de 8-11 Hz fué menor en el D que en el P-E ($t = -2.17$, $p = 0.04$, $n = 14$, $gl = 13$), en tanto que en el ATVd la PR de la banda de 12-21 Hz fué mayor en el D que en el P-E ($t = 2.68$, $p = 0.01$, $n = 16$, $gl = 15$) (Fig. 16). Ningún cambio se presentó en estas estructuras durante el ruido raro en ninguno de los estados reproductivos.

Durante el *olfateo de material de nido*, sólo se presentaron cambios en la CPFi y en el ATVd. En la CPFi la PR de la banda de 6-7 Hz fué menor en el P-E respecto a las ratas madre y la PR de la banda de 12-21 Hz fué mayor en el D respecto al P-E ($t = -2.31$, $p = 0.04$, $n = 11$, $gl = 10$; $t = 2.32$, $p = 0.03$, $n = 19$, $gl = 18$). En el ATVd sólo la PR de la banda de 8-11 Hz presentó un incremento en las ratas madre respecto a las ratas en P-E ($t = -3.03$, $p = 0.01$, $n = 8$, $gl = 7$) (Fig.17). Sólo se encontraron cambios en el registro EEG entre las condiciones P-E - Mamás y D - P-E, pero ninguna diferencia entre D-mamás.

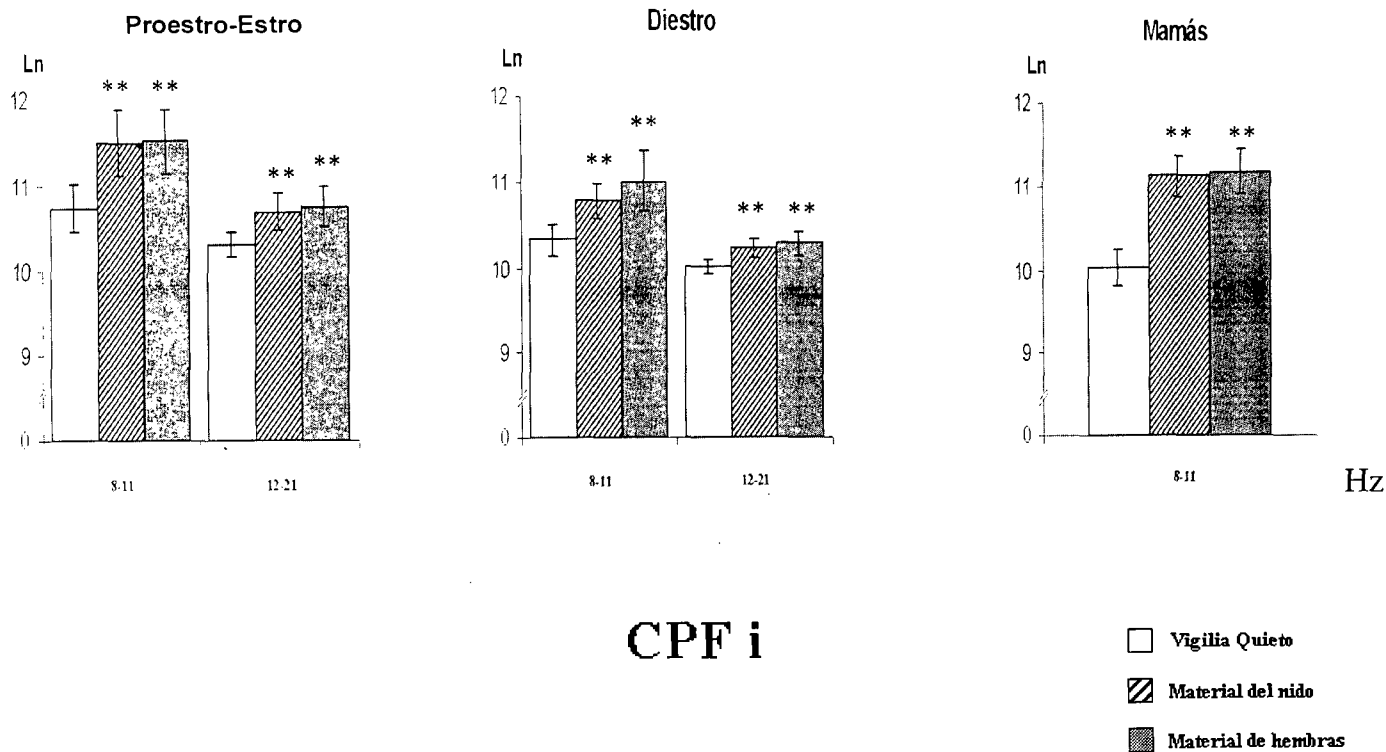


Fig. 9.- Media \pm ES de la PA (en logaritmos) de las bandas de 8-11 y 12- 21 Hz en la Corteza Prefrontal medial izquierda en los diferentes estados reproductivos de la rata. Nótese la mayor PA de ambas bandas durante el olfateo de material de nido y de material de hembras respecto a la actividad basal de vigilia-quieto.
 ** $p \leq 0.001$ significativamente mayor respecto a vigilia quieto.

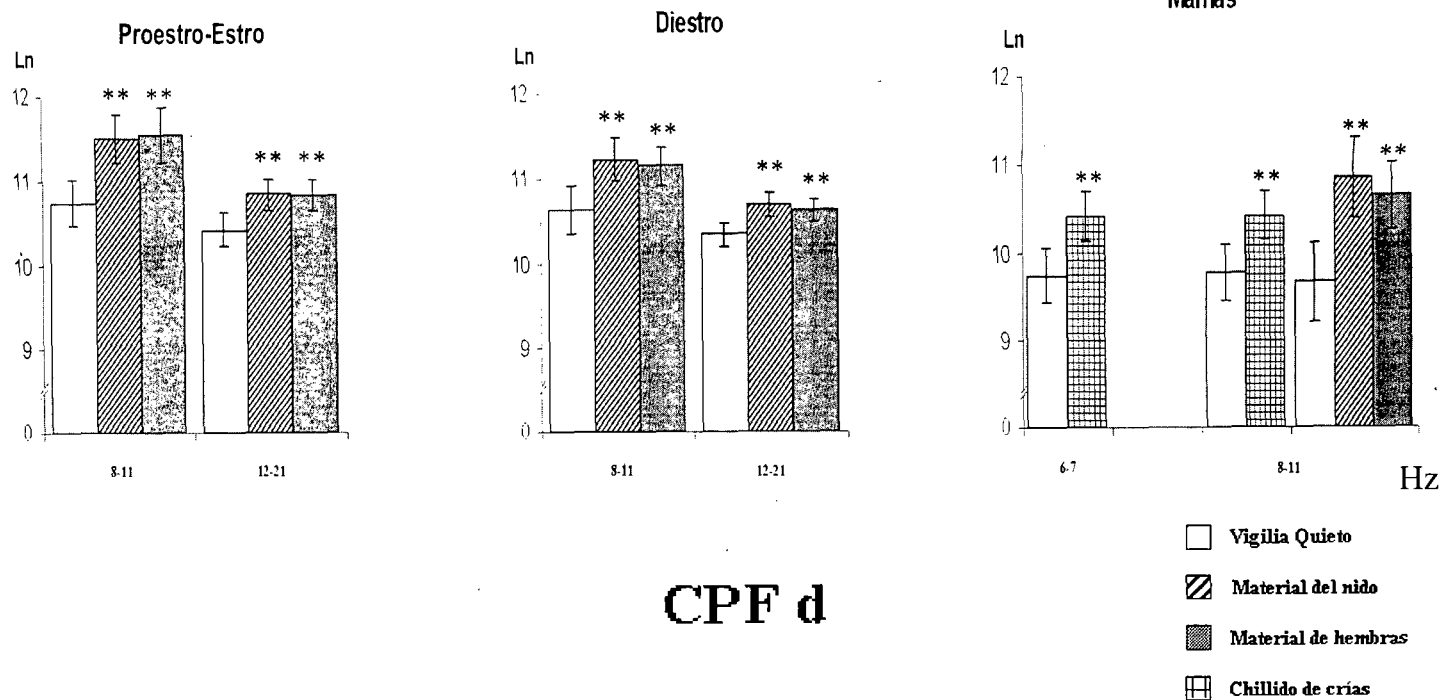


FIG. 10.- Media \pm ES de la PA (logaritmos) de las bandas de 8-11 y 12- 211 Hz en la Corteza Prefrontal medial derecha en los diferentes estados reproductivos de la rata. Nótese la mayor PA de ambas bandas durante el olfateo del material de nido y de material de hembras, así como durante el chillido de crías respecto a la actividad basal de vigilia-quieto.

** $p \leq 0.001$ significativamente mayor respecto a vigilia quieto.

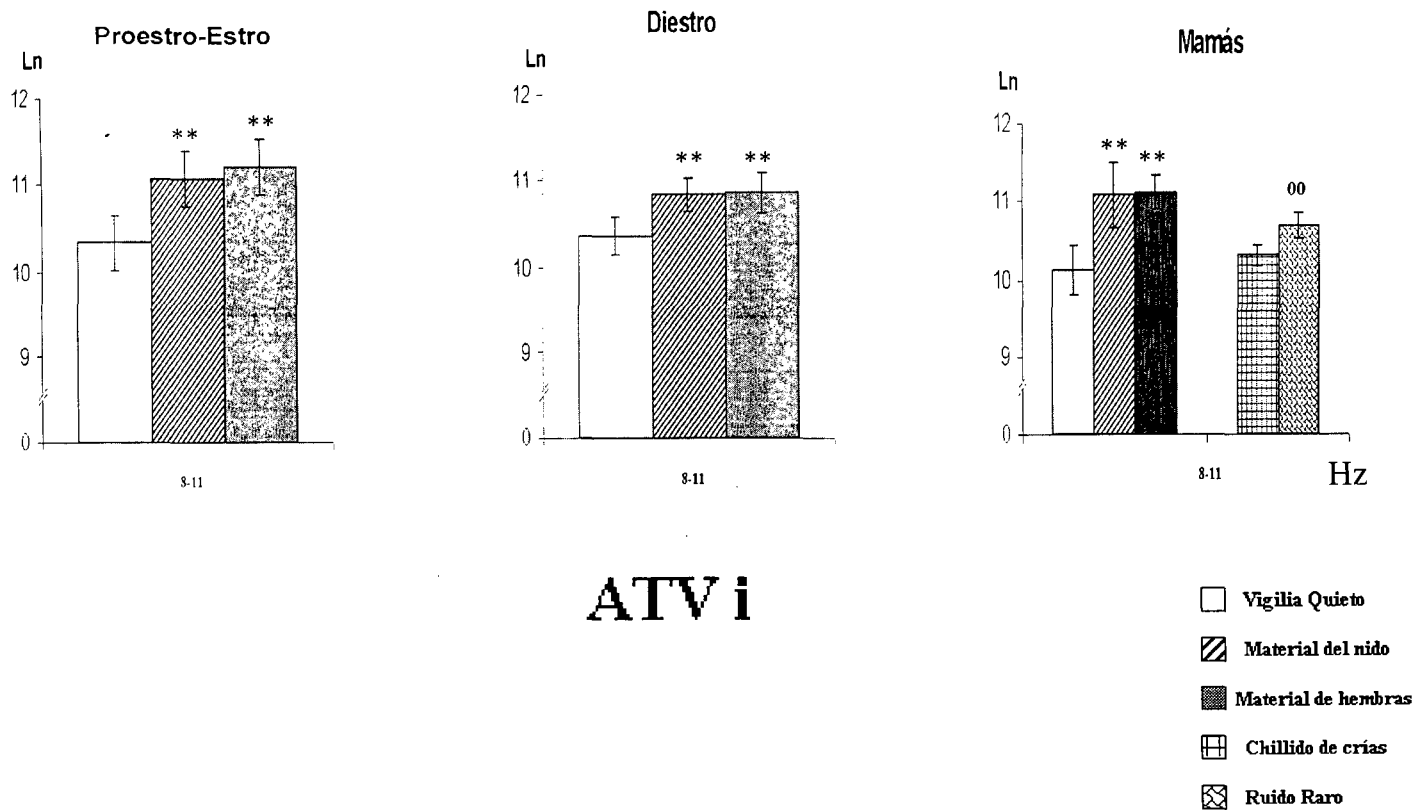


Fig 11.- Media ± ES de la PA (logaritmos) de la banda de 8-11 Hz en el Area Tegmental Ventral izquierda en los diferentes estados reproductivos de la rata. Nótese que en las ratas madre la PA de esta banda presenta una disminución durante el chillido de crías respecto al ruido raro.

** $p \leq 0.01$ significativamente mayor respecto a vigilia quieto.

00 $p = 0.004$ significativamente mayor respecto a chillido crías.

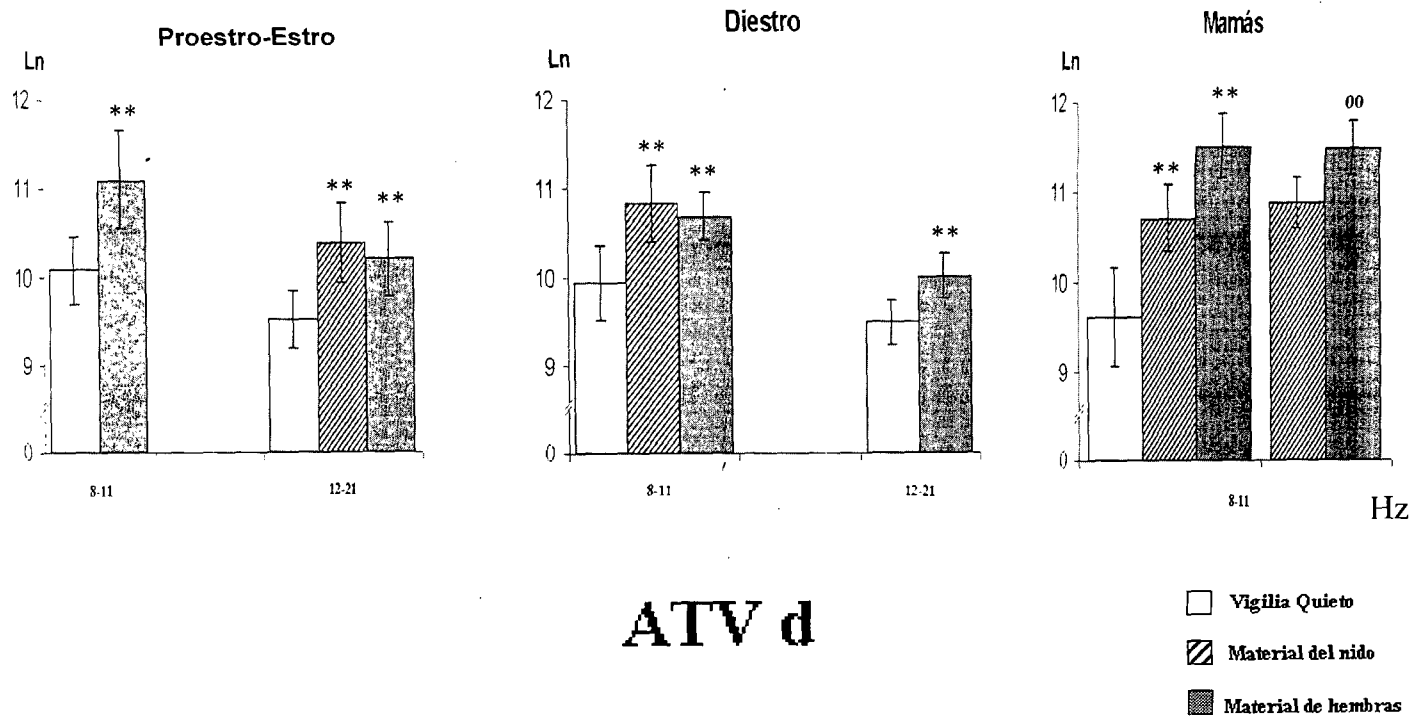


Fig 12.- Media \pm ES de la PA (en logaritmos) de las bandas de 8-11 y 12-21 Hz en el Area Tegmental Ventral derecha en los diferentes estados reproductivos de la rata. Nótese que solo en las ratas madre, la PA de la banda de 8-11 Hz presento una disminución durante el olfateo material de nido respecto al olfateo de material de hembras.

** $p \leq 0.01$ significativamente mayor respecto a vigilia quieto.

oo $p = 0.004$ significativamente mayor respecto a material de nido.

Vigilia-Quieto

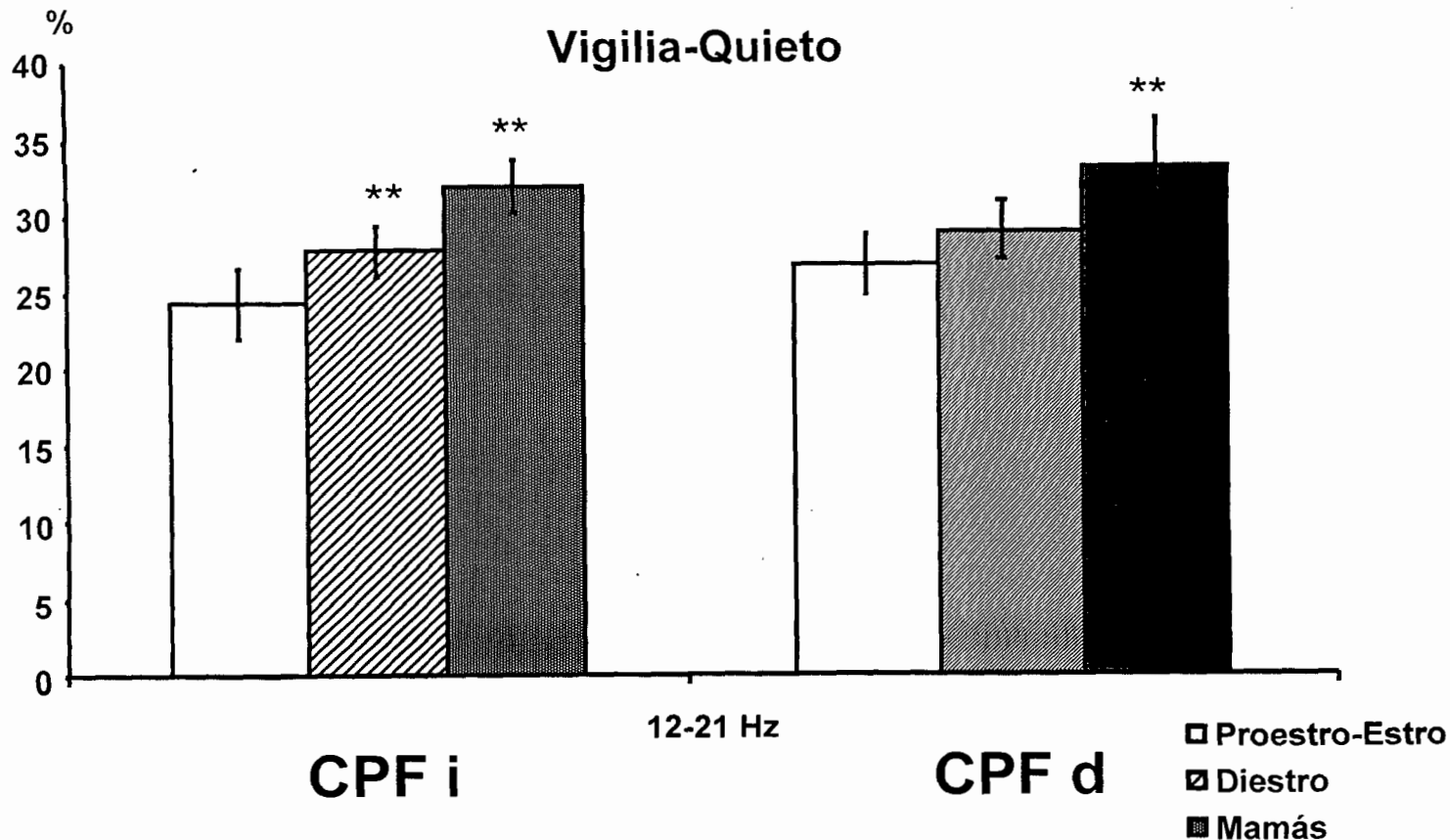


Fig. 13.- Media \pm ES de la PR (porcentaje) de la banda de 12-21 Hz en la Corteza Prefrontal izquierda (CPF i) y derecha (CPF d)

durante la condición basal vigilia-quieto. Nótese la menor PR de esta banda en las ratas en P-E respecto a las ratas madre.

** $p \leq 0.05$: Significativamente mayor respecto a ratas en P-E

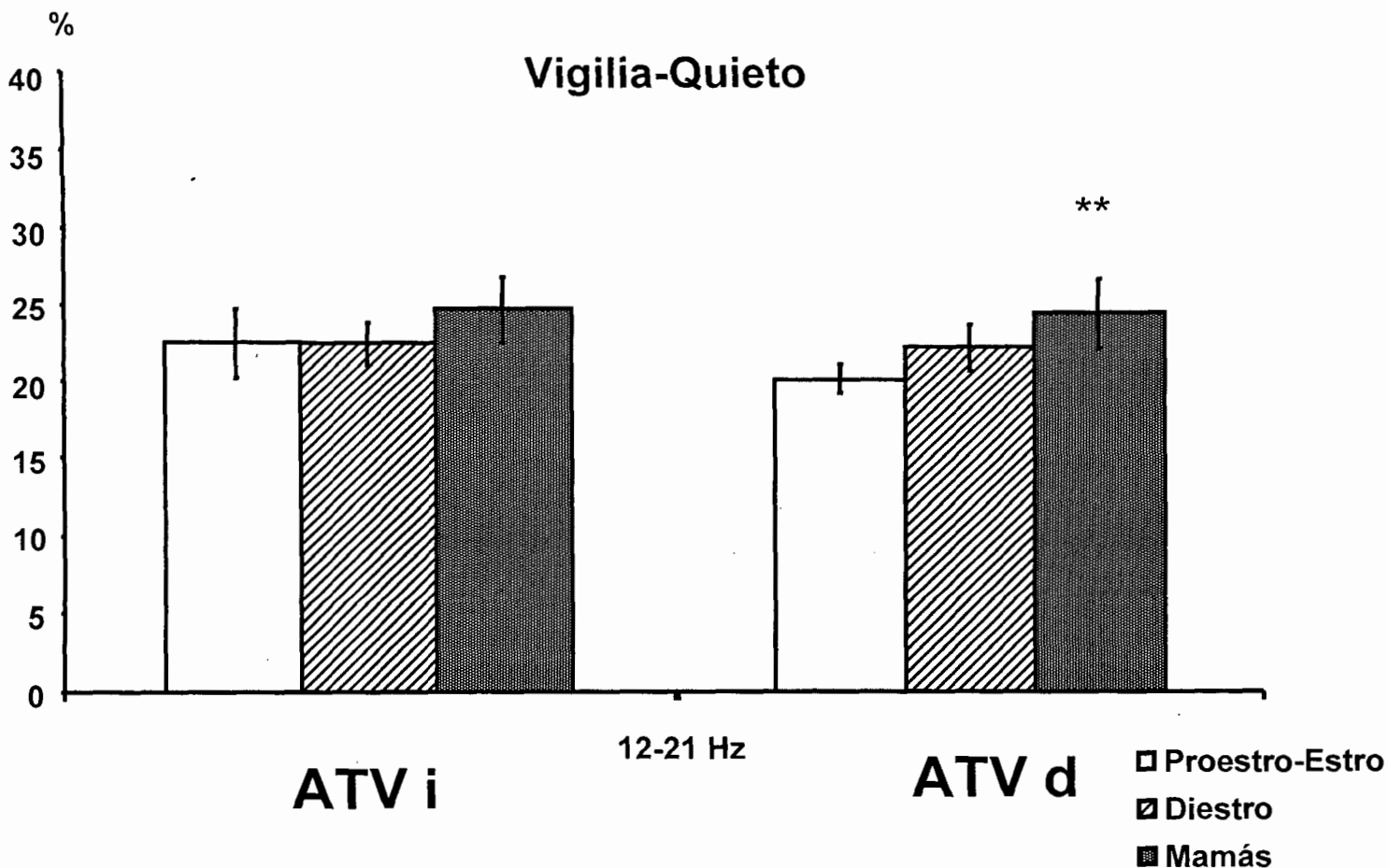


Fig. 14.- Media \pm ES de la PR (porcentaje) de las bandas de 12- 21 Hz en el Area Tegmental Ventral izquierda (ATVi) y derecha (ATVd) durante la condición basal vigilia-quieto. Solo en el ATVd se presentó na menor PR de esta banda en las ratas en P-E respecto a las ratas madre.

** $p \leq 0.01$: Significativamente mayor respecto a ratas en Proestro-Estro

Chillido Crías

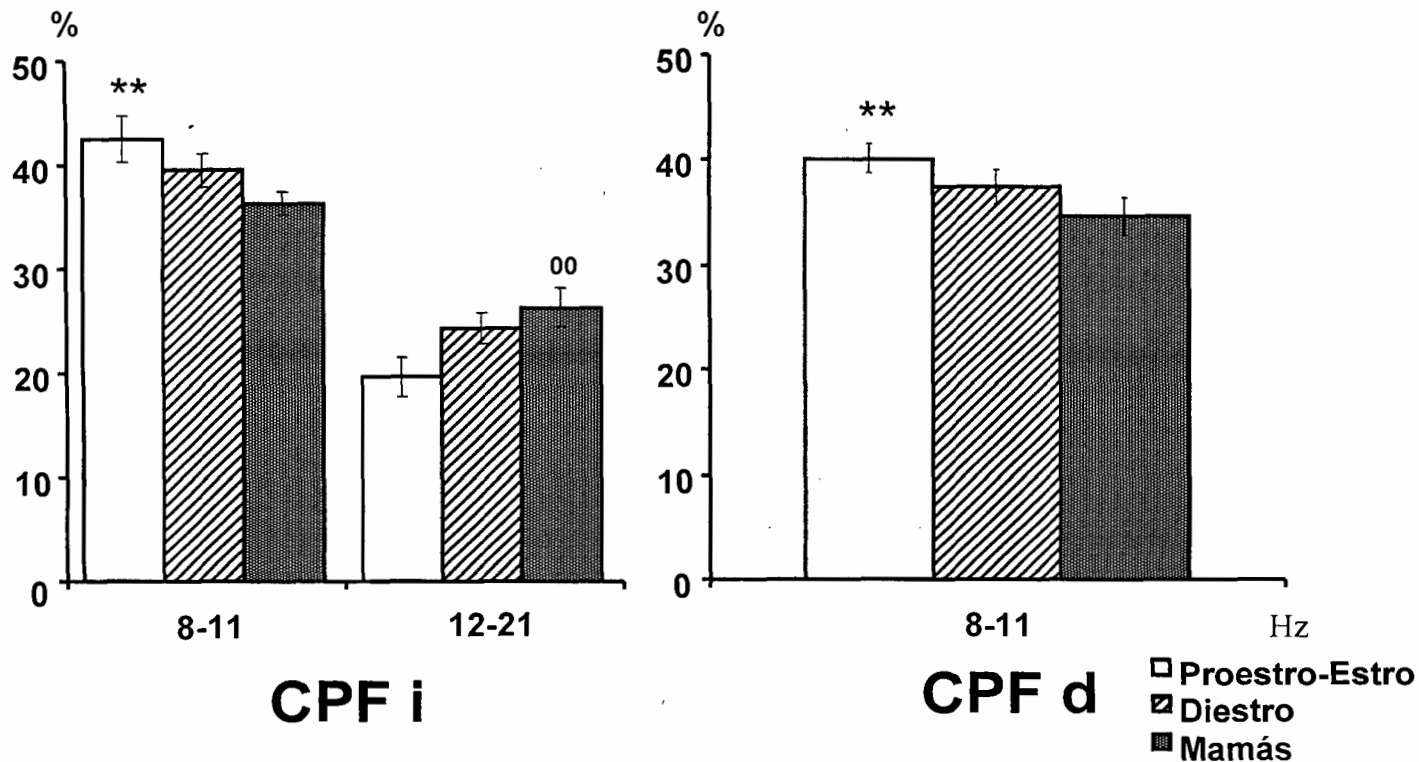


Fig. 15.- Media \pm ES de la PR (porcentaje) de las bandas de 8-11 y 12- 21 Hz en la Corteza Prefrontal medial izquierda y derecha durante el chillido de crías. Note que en las ratas madre, se presentó una disminución de la PR de la banda de 8-11 Hz durante el estímulo auditivo respecto a las ratas en Proestro-Estro.

** $p \leq 0.01$ Significativamente mayor respecto a ratas madre

00 $p \leq 0.01$ Significativamente mayor respecto a ratas en P-E.

Chillido Crías

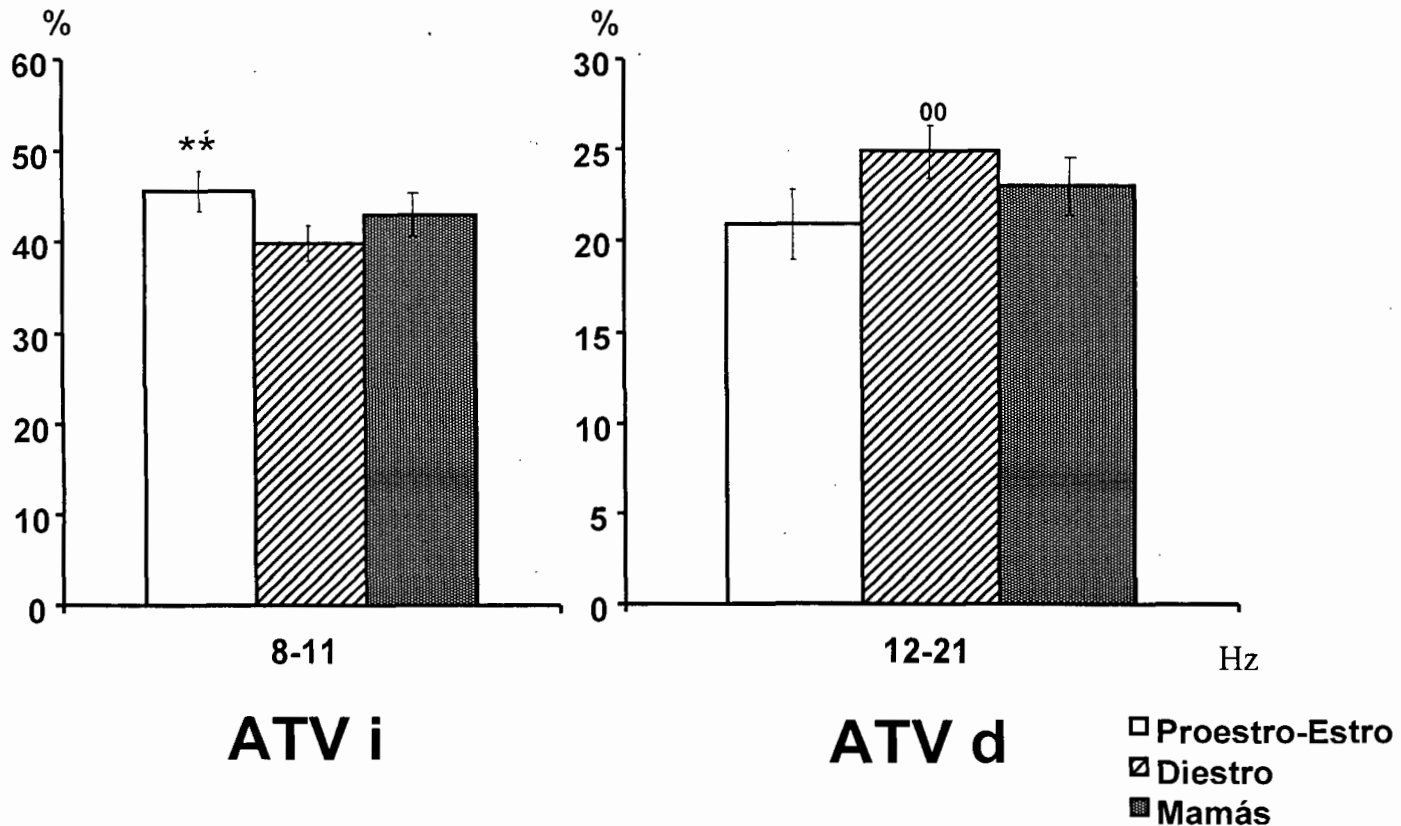
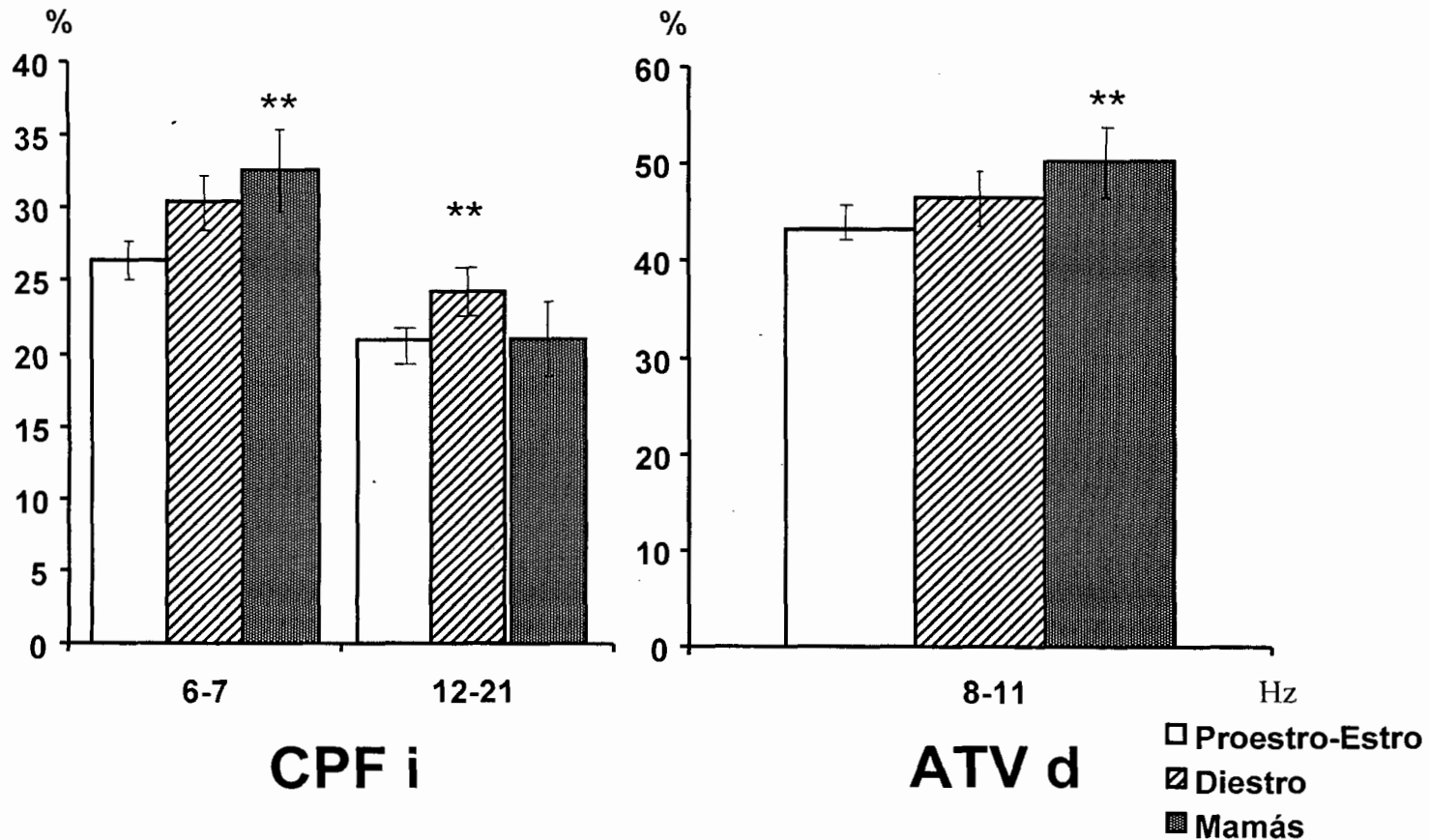


Fig. 16.- Media \pm ES de la PR (porcentaje) de las bandas de 8-11 y 12- 21 Hz en el ATV i y derecha durante el chillido de crías. Note la menor potencia relativa de la banda de 8-11 Hz de las ratas en D con respecto a las ratas en P-E

** P \leq 0.01 significativamente mayor respecto a ratas en D

00P \leq 0.01 significativamente mayor respecto a ratas en P-E

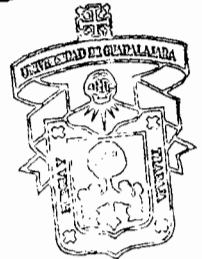
Material del nido



28

Fig. 17.- Media \pm ES de la PR (porcentaje) de las bandas de 6-7 y 12- 21 Hz en la CPFi y ATVd durante el olfateo de material de nido.

** P \leq 0.01 Significativamente mayor respecto a las ratas en P-E



Chillido de Crias									
	Estro			Diestro			Mamás		
	6-7	8-11	12-21	6-7	8-11	12-21	6-7	8-11	12-21
CPFi		↑ p≤0.01	↓ p≤0.01					↓	↑
CPFd	↓ p≤0.03	↑ p≤0.03		↑				↓	
ATVi		↑ p≤0.04			↓				
ATVd			↓ p≤0.01			↑			

Material de nido									
	Estro			Diestro			Mamás		
	6-7	8-11	12-21	6-7	8-11	12-21	6-7	8-11	12-21
CPFi	↓ p≤0.04		↓ p≤0.03			↑	↑		
CPFd									
ATVi									
ATVd		↓ p≤0.01						↑	

Tabla.- 4 Resumen de los cambios en el registro EEG obtenidos en relación a los diferentes estímulos sensoriales (condiciones) durante los diferentes estados reproductivos.

DISCUSIÓN

El análisis de la actividad del registro EEG tanto cortical como de estructuras cerebrales específicas ha sido utilizado en numerosos estudios para determinar el funcionamiento cerebral en relación a diversas conductas, procesos fisiológicos y/o cognitivos. En el presente trabajo, utilizamos esta técnica para determinar el funcionamiento de las estructuras que conforman al sistema DAérgico mesoprefrontal durante la aplicación de estímulos olfatorios y auditivos y si este funcionamiento característico cambia en relación a los diferentes estados reproductivos de la rata.

Los parámetros temporales que se midieron durante las pruebas de estimulación olfatoria, mostraron que las ratas lactantes se acercaron más veces y permanecieron más tiempo olfateando el material de nido respecto a las ratas en P-E y D, lo cual refleja el mayor grado de motivación maternal que en varios estudios se ha mostrado caracteriza a las ratas madre (Nissen, 1939; Wilsoncroft, 1969; Oley, 1970; Bridges y col., 1972; Stern; y Mckinnon, 1976).

Bandas de frecuencia características del estado vigilia quieto en la CPF y el ATV

La aplicación del análisis de componentes principales sobre la actividad del EEG de la CPF y del ATV de la rata madre identificó una banda de actividad rápida (12-21 Hz) y dos bandas de frecuencias lentas (6-7 y 8-11 Hz) las cuales coinciden con aquellas que han sido reportadas en el EEG cortical durante el estado de vigilia de la rata (Corsi-Cabrera y col., 2001). En este estudio se identificaron, también por componentes principales, una banda ancha que varió entre 10 y 21 Hz, y la "banda theta tradicional" (de 4 a 12 Hz) fue separada en dos bandas. Estos resultados muestran que la actividad EEG de la CPF y del ATV en ratas madre muestra una distribución de frecuencias similar a aquella de la corteza durante la vigilia en la rata. La actividad rápida representada por el primer componente es consistente con la actividad del EEG característica de un estado activado del organismo. Numerosos estudios han descrito actividad rápida (que va desde 12 hasta 40 Hz) en la corteza bajo diversas situaciones conductuales de alerta) o como respuesta a estímulos sensoriales óptimos en animales y humanos. Estos ritmos, implicados en los procesos de atención o producidos por señales sensoriales óptimas, incluyen un espectro muy amplio de

frecuencias. que van desde frecuencias bajas de 14Hz hasta frecuencias muy altas, como los 80 Hz.

Respecto a las frecuencias bajas, en este estudio se obtuvieron dos bandas que corresponden con el rango de frecuencias descrito para el ritmo theta o actividad lenta rítmica del hipocampo, así como con la frecuencia de las oscilaciones de células theta observadas en registros unicelulares de esta estructura. La actividad del EEG hipocámpico ha sido correlacionada con conductas típicas de la especie y ha sido disociada en dos tipos: Theta tipo 1 (7-12 Hz) el cual es resistente a la atropina pero sensible a los anestésicos, ha sido relacionado a movimientos voluntarios. y theta tipo 2 (4-9 Hz). que es sensible a la atropina pero resistente a la mayoría de los anestésicos, ocurre durante inmovilidad conductual en estado de alerta. y sueño paradójico. Ambos tipos de actividad del EEG hipocámpica pueden ser registrados sobre la corteza cerebral (Yamaguchi y col., 1967) y sobre estructuras subcorticales como el ATV (Lemoal y Cardo, 1975).

Al comparar las condiciones en cada estado reproductivo, la actividad EEG de la CPF_i y CPF_d presentó cambios similares ante los estímulos olfatorios asociados con crías y asociados con hembras tanto en el P-E como en el D, por lo que pareciera que la CPF presenta una activación que pudiera relacionarse con un estado de alertamiento al estímulo olfatorio sin hacer una discriminación entre ambos estímulos en cada etapa reproductiva. Tanto en el P-E como en el D, esta respuesta eléctrica cortical es idéntica, pero en la condición maternal. la actividad cortical fue ligeramente diferente, aunque no se presente una discriminación entre los estímulos significativos para las hembras, esto es, los asociados con crías y los no asociados con ellas.

Komisaruk y colaboradores (1967) mostraron que la actividad del EEG de la corteza frontal y parietal en ratas presenta una actividad caracterizada por *ondas rápidas de baja amplitud*. actividad que identificaron como un "arousal generalizado" que ocurría en relación a la presentación de varios estímulos sensoriales, ya sea táctiles, olfatorios o auditivos. Estos mismos autores demostraron también una estrecha relación entre la mayor activación cortical y la mayor descarga unitaria, de modo que durante la actividad rápida de bajo voltaje en la corteza se presenta una mayor frecuencia de descarga neuronal. Así, es probable que el aumento en PA de las bandas de 8-11 y 12-21 Hz reflejen una mayor activación de las neuronas que constituyen a la CPF_m. El hecho de que la PA de las bandas

de 8-11 y 12-21 Hz muestre un aumento ante los estímulos olfatorios coincide con la mayor activación o alertamiento general en respuesta a estimulación sensorial, como fue reportado por estos autores, aunque no encontramos esta activación cortical en respuesta a los estímulos auditivos.

En un estudio realizado en hamster, se mostró que la lesión de la corteza prefrontal así como la del tálamo mediodorsal (principal vía de proyección tálamo-corteza prefrontal) provoca una gran alteración en la discriminación de olores, más que en la detección de los mismos (Sapolsky y Eichenbaum, 1980). Este resultado coincide con otros en los cuales se ha sugerido que aunque la corteza prefrontal y las estructuras relacionadas con ella no son vitales para la detección de los olores, si juegan un papel importante en el procesamiento de alto orden relacionado con los aspectos emocionales, motivacionales y/o cognitivos involucrados con las señales olfativas (Sapolsky y Eichenbaum, 1980).

Por otro lado, Morgan y Pfaff (2002) han mostrado que los altos niveles de estrógenos en ratas se relacionan con un incremento general de la reactividad a señales ambientales o arousal conductual no específico del sujeto, lo cual se asociaría con la mayor sensibilidad a los estímulos sensoriales que se presenta en la etapa de P-E (cuando se presenta el pico de estrógenos precedente a la ovulación en la rata) (Pietras y Moulton, 1974). Con este análisis, no encontramos diferencias en el registro del EEG en la CPF medial que se relacionen con una diferente sensibilidad a los estímulos olfatorios y auditivos entre las ratas en P-E y en D, ni tampoco una discriminación entre los estímulos asociados y no asociados con crías, como se sugiere en los estudios mencionados anteriormente, aunque si una mayor activación cortical (representada por el aumento en la PA de las bandas de frecuencias más rápidas) durante la estimulación olfatoria en general.

Un resultado interesante que vale la pena mencionar es que sólo en la CPFm derecha de las ratas madre se presentó una mayor PA de las bandas de 6-7 y 8-11 Hz durante el chillido de crías respecto al estado vigilia-quieto. Braun y col. (1997, 2001) mostraron que la corteza prefrontal de ratas de 1-2 semanas muestran una gran activación metabólica después de la exposición al llamado de la madre (audición de las vocalizaciones audibles y ultrasónicas que emite la madre) y describen una respuesta discriminatoria entre los estímulos acústicos de la madre y otro estímulo con las mismas características acústicas pero carente de contenido emocional. lo cual llevó a los autores a sugerir, junto con otros

estudios (González-Lima y Scheich, 1986; Maddock y Buonocore, 1997), que esta área cortical está involucrada en el procesamiento social y emocional de los sonidos emocionalmente relevantes. Varios trabajos apoyan el contenido emocional reforzante de las vocalizaciones emitidas por los críos para la madre. Allin y Banks (1972) mostraron que es más probable que las ratas lactantes abandonen el nido para dirigirse a la grabación de los sonidos audibles y ultrasónicos emitidos por crías, que a la grabación de sonidos control, y que las hembras vírgenes así como los machos se muestran indiferentes ante tales vocalizaciones de los críos. Los resultados de nuestro trabajo coinciden con estos reportes ya que también observamos una respuesta en el EEG de la CPF de las ratas madre en relación a la audición del chillido de crías, respuesta que no se presentó en la CPF durante la audición del ruido raro en ninguno de los estados reproductivos.

En el ATV izquierda y derecha, los cambios en el registro del EEG durante el P-E y el D también fueron muy similares, esto es, aumentó la PA de las bandas de 8-11 y 12-21 Hz durante el olfateo de material de nido y de material de hembras. Por tanto, en el ATVi y ATVd, también se observa esta activación indiscriminada en respuesta a los estímulos sobre todo olfatorios tanto asociados como no asociados con crías, sin que haya cambios en el EEG de esta estructura que se relacionaran con una diferente sensibilidad a los estímulos dependiendo de la fase estral en que se encontrara la rata.

Se ha descrito que en hembras nulíparas los estímulos olfatorios de las crías inhiben el inicio de la respuesta maternal (Fleming y Rosenblatt, 1974) mientras que los estímulos somatosensoriales facilitan tal conducta (Kenyon, Cronin y Keebles, 1981; Stern, 1996). Por tanto, una probable explicación que se podría dar a este resultado, es que esta mayor activación que se presenta tanto en la CPF como en el ATV, esté relacionada con el procesamiento aversivo de las señales olfatorias asociadas con crías, sin embargo, ya que esta activación se presentó también ante el olfateo de material de hembras, no es factible tal explicación.

Cuando las ratas son mamás, la actividad del EEG en el ATV sí presenta cambios específicos en relación a los estímulos asociados con crías y los no asociados con ellas, ya sean auditivos u olfatorios. Cuando son mamás, en el ATVi la PA de la banda de 8-11 Hz disminuyó durante el chillido de crías respecto al ruido raro, y en el ATVd la PA de la

misma banda *disminuyó* también durante el olfateo de material de nido respecto al olfateo de material de hembras.

El hecho de que la PA de la banda de 8-11 Hz en el ATVi y ATVd de las ratas madre haya disminuido sólo en respuesta al chillido de crías y al olfateo de material de nido, pudiera reflejar un procesamiento discriminatorio en el EEG entre los estímulos asociados con crías y los no asociados con ellas. El ATV es una estructura mesencefálica con varias características funcionales que debemos considerar para explicar estos resultados. Se ha descrito que el ATV está implicada en los aspectos tanto motivacionales como de ejecución motora, dada su estratégica ubicación que enlaza las estructuras límbicas con las motoras (Mogenson y col., 1980; Nishino y col., 1987). Las neuronas DAérgicas que la constituyen, muestran una mayor activación en respuesta a estímulos auditivos no predecibles y relacionados con recompensa (Horvitz y col., 1997) en tanto que ante los no significativos, la frecuencia de descarga neuronal no varía. Esta discriminación en la actividad neuronal del ATV en relación a estímulos fisiológicamente relevantes también se ha hecho evidente al demostrarse que se incrementa la liberación de DA en el ATV (Zhang y col., 1994) ante la presentación de comida o durante la interacción sexual. Finalmente, se ha sugerido que los cambios en la excitabilidad de estas neuronas DAérgicas del ATV, pueden a su vez modificar la respuesta conductual a estímulos sensoriales, ambientales y/o farmacológicos (Krugel y col., 2001). Con estos resultados en el EEG no se puede conocer de forma específica la activación neuronal unitaria de las estructuras cerebrales registradas, ni la liberación DAérgica, sin embargo, sí encontramos una menor PA de la banda de 8-11 Hz en el ATV de las ratas madre durante los estímulos asociados con crías respecto a los no asociados con ellas, discriminación en el EEG que no se presenta en el ATV de las ratas vírgenes. Ya que el EEG es el resultado de la actividad global e integrada de una gran cantidad de neuronas, el tratar de explicar la causa de esta menor PA específicamente de la banda de 8-11 Hz resulta bastante difícil, ya que no podemos saber si efectivamente está reflejando una menor o mayor activación del ATV. Lo único que podemos decir es que probablemente la menor PA de esta banda es una característica en el EEG del tipo de procesamiento neuronal que se está realizando en el ATV ante los estímulos asociados con crías y que sólo se presenta en las ratas madre.

Los resultados de este estudio muestran que la actividad de las neuronas del ATV, es sensible a los estímulos olfatorios y auditivos relevantes para la hembra madre, es decir, los asociados con las crías. En un estudio realizado por Fleming y Korsmith (1996) se encontró que la CPF mostró una menor activación en respuesta a los estímulos sensoriales provenientes de crías en ratas madre con experiencia maternal previa, por lo cual, los autores sugieren, que pudiera asociarse con el proceso de familiarización a las señales de las crías que experimentan las ratas madre. Durante la ejecución de conductas maternas activas, se incrementa la liberación de DA en el núcleo accumbens, en tanto que durante las conductas maternas inactivas, esta liberación DA disminuye (Hansen y col., 1993). En estudios donde se ha disminuido la liberación de DA por lesión farmacológica del ATV, se ha encontrado que las conductas activas como el acarreo y el lamido anogenital de crías se alteran, en tanto que las inactivas como el amamantamiento y la lactancia se incrementan (Hansen y col., 1991). En un estudio previo realizado en nuestro laboratorio se encontró que en el ATV de ratas madres se presentó un claro decremento de las bandas de 8-11 y 12-21 Hz durante el lamido de crías respecto al lamido de las patas delanteras, mostrando una menor activación del ATV (Hernández-González y col., 2002). Todos estos resultados parecen sugerir que la ejecución de ciertas conductas o procesos sensoriales relacionados con la conducta maternal se asocian con una menor liberación de DA y/o una menor activación del ATV.

Es probable entonces que la menor PA de la banda de 8-11 Hz refleje un procesamiento característico del ATV en respuesta a los estímulos sensoriales maternalmente relevantes, lo cual probablemente podría relacionarse con dos diferentes aspectos: uno sería el proceso de familiarización que experimentan tanto las madres primerizas como hembras vírgenes a los estímulos provenientes de los críos, lo cual ha sido demostrado en varios estudios donde se observa que las hembras vírgenes después de varios días de continua interacción con crías acaban por desplegar conducta maternal al dejar de ser aversivo el olor de los críos como ha sido sugerido por Fleming y Rosenblatt (1974), así como de madres primerizas que inmediatamente después del parto, despliegan conducta maternal sin mostrar signos de rechazo hacia críos propios o ajenos, indicando una inmediata familiarización con los críos (Moltz y col., 1967; Moltz y col., 1966). Otro proceso al cual estaría asociada esta menor PR de la banda de 8-11 Hz del ATV sería al

mayor estado motivacional que presenta la rata hembra para ejecutar la conducta maternal. La motivación de ratas lactantes para ocuparse en las conductas maternas ha sido demostrada por su disposición para recorrer un laberinto, cruzar una reja electrificada para llegar a sus crías, (Nissen, 1939) presionar una barra para tener acceso a críos o al nido (Wilsoncroft, 1969; Oley y Slotnick, 1970), o acarrear crías desde una gran distancia a través de un laberinto T (Bridges y col., 1972; Stern y Mckinnon, 1976). Estos estudios revelan que la rata madre es capaz de trabajar, sobreponerse a la adversidad y al temor así como aprender nuevas tareas con tal de tener acceso a sus crías o al material del nido, e implican que la conducta maternal es reforzante (Stern y Keer, 1999), un proceso que al igual que en otras conductas reforzantes, puede ser bloqueado por antagonistas DAérgicos (Fleming y col., 1994).

Así, es probable que la menor actividad de esta banda EEG pudiera reflejar un proceso neuronal necesario para que en las regiones blanco del ATV (como el accumbens, la corteza prefrontal y el estriado) se facilite la preparación, así como la planeación coordinada y secuencial de los actos motores que caracterizan a las conductas maternas. La conexiones anatómicas del ATV con diversas estructuras límbicas y motoras han sido mostradas con técnicas autoradiográficas, de inmunofluorecencia y electroencefalográficas (Beckstead y col., 1979; Swanson, 1998; Conrad y Pfaff, 1976; Mogenson y col., 1985; Swanson y col., 1984:). además, la sugerencia de que el ATV participa en la modulación de los actos motores de la conducta maternal también ha sido mostrada en varios estudios (Numan 1994; Gaffori y Le Moal, 1979; Hansen y col., 1991).

Al comparar los diferentes estados reproductivos en cada condición se encontró que durante la condición basal de vigilia-quieto, la actividad del EEG de la corteza derecha e izquierda, así como del ATV se caracterizó por mostrar una disminución de la PR de la banda de 12-21 Hz, característica que podría interpretarse como un estado de baja actividad cortical en ese estado de reposo en el que no está percibiendo la rata ningún estímulo sensorial. Se encontro también que cada tipo de estímulo asociado con crías, se relacionó con una diferente actividad en cada estructura dependiendo de la fase estral en que se encontraba la rata. Ante *el chillido de crías*, la PR de la banda de 8-11 Hz aumentó en la CPF_i y la CPF_d de las ratas en P-E respecto a las mamás y también en el ATV_i de las ratas en P-E respecto a las que estaban en D. Sólo en la CPF_i y en el ATV_d la PR de la banda de

12-21 Hz disminuyó en las ratas en P-E respecto a las mamás y respecto a las ratas en D. respectivamente.

Hay varios estudios donde se ha mostrado que altos niveles circulantes de estrógenos se asocian con una mayor sensibilidad auditiva en mujeres, en las cuales se presenta un pico de la agudeza auditiva alrededor de la ovulación (cuando se presenta el pico sérico de estradiol) (Meht y col., 1977). Se han descrito fluctuaciones menstruales en el umbral auditivo de mujeres con audición normal (Henkin, 1974) y se ha encontrado que el tiempo de reacción a un estímulo auditivo fue menor alrededor del tiempo de la ovulación (cuando se alcanza el pico de los niveles estrogénicos) (Wynn, 1971). Aunque estos estudios se realizaron en mujeres, nos dan una clara evidencia de que los cambios hormonales alrededor del ciclo menstrual se relacionan con cambios en la sensibilidad a la estimulación auditiva. En ratas, hasta donde sabemos, no se ha hecho un estudio sistemático para saber si la sensibilidad a los estímulos auditivos cambia en relación al ciclo estral, sólo se han realizado estudios en donde se ha mostrado que tanto en la CPFm como en el ATV existen neuronas que responden con una mayor descarga neuronal a estímulos auditivos significativos (Jodo y col., 2000; Takenouchi y col., 1999; Horvitz y col., 1997) y que la activación metabólica de la CPFm aumenta durante la audición del llamado maternal en ratas de 1 a 2 semanas de edad (Braun y col., 1997 y 2001)

Es probable que estos cambios EEG de la CPF y del ATV de las ratas en estro durante el chillido de crías pudieran estar relacionados con la mayor reactividad general a señales ambientales que se ha propuesto resulta de los altos niveles de estrógenos que caracterizan a este estado reproductivo (Morgan y Pfaff, 2002; Mora y col., 1996; Kent y col., 1991) lo cual pudiera incrementar la sensibilidad a los estímulos auditivos como ha sido propuesto ocurre en mujeres (Wynn, 1971). González y Deis (1986) reportaron que las ratas en estro muestran una menor latencia para quedar sensibilizadas maternalmente respecto a las ratas en diestro. efecto que los autores atribuyeron también a los altos niveles circulantes de estrógenos; lo cual es apoyado también por los estudios de Siegel y Rosenblatt (1975 a,b,c). quienes mostraron que ratas vírgenes histerectomizadas y ovariectomizadas tratadas con una sola dosis alta de estradiol, muestran un rápido inicio de conducta maternal después de 1-2 días; así, es probable que la mayor PR de la banda de 8-11 Hz y menor PR de la banda de 12-21 Hz en la CPF y en el ATV de las ratas en P-E

reflejen un procesamiento de alto orden de los estímulos auditivos relevantes, procesamiento neural que no ocurre en asociación con el ruido raro. lo que resultaría probablemente en una mayor disposición de la hembra para interactuar con los críos.

En contraste. la menor PR de la banda de 8-11 Hz en la CPFi y CPFd, así como la mayor PR de la banda de 12-21 Hz en la CPFi de las ratas madre ante el chillido de crías pudiera relacionarse, como se mencionó en el caso del ATV, con el proceso de familiarización que experimenta la rata madre a los estímulos asociados con las crías o a la mayor motivación maternal.

El hecho de que no se hayan presentado diferencias electroencefalográficas entre los diferentes estados reproductivos con relación a la audición del ruido raro, podría corroborar la sugerencia de que la CPF y el ATV de las hembras tanto vírgenes como madres están más directamente involucrados en el procesamiento de señales sensoriales recompensantes o reforzantes, es decir, maternalmente relevantes, en el sentido de que se asocian con crías, mientras que el ruido raro, aunque es novedoso para ellas, no tiene ningún significado emocional relevante y por tanto, no provocan un cambio en el EEG significativo en estas áreas cerebrales.

Ante el *olfateo de material de nido*, en la CPFi de las ratas en P-E se presentó una menor PR de la banda de 6-7 Hz y de la banda de 12-21 Hz respecto a las ratas madre y a las ratas en diestro, respectivamente. En tanto que en el ATVd aumentó la PR de la banda de 8-11 Hz en las ratas madre respecto a las ratas en estro.

Existen evidencias de que los productos ovaricos pueden alterar la agudeza olfatoria (Pietras y Moulton, 1974) y en algunas especies, promover la preferencia por olores "biológicamente relevantes" (Lee y Ingersoll, 1979; McClintock, 1987). Se ha descrito que las ratas presentan una mayor sensibilidad a los estímulos olfatorios durante el estro (Pietras y Moulton, 1974), lo cual coincide con los reportes de que los mayores niveles de estrógenos se asocian con la mayor agudeza a varias modalidades sensoriales (Brown-Parlee, 1981; Doty y col., 1981). Fleming y col. (1979) han sugerido que los cambios hormonales tales como la disminución de progesterona y el incremento en estrógenos antes del parto. pueden actuar sobre mecanismos centrales, provocando, por tanto, cambios en la sensibilidad de la hembra a los olores de las crías. Cambios hormonales similares ocurren durante el proestro/ estro y las ratas en estro muestran cambios en la sensibilidad olfatoria,

como se ha inferido de la mejor detección a olores que presentan las ratas en esta etapa (Pietras y Moulton, 1974)

En nuestro estudio, encontramos que las ratas en P-E muestran una tendencia a mostrar una menor latencia para acercarse por primera vez a olfatear el material de nido respecto a las ratas en D y ratas madre, y también una latencia muy similar entre las ratas en P-E y las mamás para acercarse al material de hembras, lo cual probablemente coincidiría con la mayor reactividad general a señales ambientales que se ha propuesto ocurre en relación a los altos niveles de estrógenos pero que no llega a igualar a la responsividad de las ratas madre.

En base a esto, uno podría suponer que la CPF de las ratas en P-E presentaría una mayor activación (es decir, mayor PA o PR de las frecuencias rápidas) ante los estímulos olfatorios asociados con crías, sin embargo, al comparar esta actividad respecto a las ratas madre y a las ratas en D, se encuentra que es menor la activación.

Este diferente funcionamiento de la CPFm y del ATV ante los estímulos olfatorios asociados con crías entre las ratas madre y en P-E, sugiere que la información olfatoria es procesada de diferente manera en estas estructuras cerebrales dependiendo del estado reproductivo: es probable que en el caso de las ratas en estro, esta menor PR de la banda de 6-7 Hz en la CPFi y la menor PR de la banda de 8-11 Hz en el ATVd sólo se asocien con la mayor reactividad general del sujeto (Morgan y Pfaff, 2002; Mora y col., 1996), en tanto que en la CPFi de la rata madre la mayor PR de la banda de 6-7 Hz y la mayor PR de la banda de 8-11 Hz en el ATVd probablemente se asocien con un mayor estado motivacional y/o de preparación para ejecutar los actos motores adecuados, de modo que en las ratas madre la información olfatoria ya está más implicada probablemente en un procesamiento del significado motivacional que facilita la conducta de búsqueda de los críos. Esta sugerencia es apoyada por los datos conductuales obtenidos en este estudio, ya que las ratas madre se acercaron más veces y permanecieron más tiempo olfateando el material de nido que las ratas en P-E y D, parámetros que son indicadores de una mayor motivación maternal.

Smotherman y col. (1974, 1978) han dado evidencia de que la estimulación olfatoria de las crías interactúa con los sonidos ultrasónicos para atraer a las ratas madre. Aunque ambos estímulos, olfatorios y auditivos activan a la madre y facilitan la conducta de

búsqueda, son las señales auditivas las que proveen información direccional para tal búsqueda. Ya que estas estructuras que conforman al sistema DA mesoprefrontal están implicadas en los procesos tanto motivacionales como de ejecución de las conductas motivadas, tales cambios en el EEG podrían reflejar este procesamiento de las señales olfatorias y auditivas que en la rata madre son importantes para el mantenimiento de la conducta maternal (Smotherman y col., 1974, 1978).

Aunque tratar de hacer una interpretación de los cambios EEG que ocurrieron en cada estructura cerebral resulta un tanto difícil, lo que sí es claro es que la actividad eléctrica de ambas estructuras se comporta de manera muy diferente ante los estímulos sensoriales en las condiciones de P-E, D y mamás. Un hecho interesante, es que en este análisis, ante el ruido raro y ante el olfateo de material hembras no se presentaron cambios del EEG de las estructuras registradas entre las diferentes estados reproductivos de las hembras. lo cual sugiere que estos estímulos olfatorios y auditivos que no están asociados con las crías probablemente son percibidos y procesados de una forma similar en los tres estados reproductivos.

Otro resultado que es importante resaltar en este contexto, es que no se encontró ninguna diferencia significativa en la actividad electroencefalográfica de la CPF y del ATV ante los diferentes estímulos sensoriales entre las ratas en diestro y las ratas lactantes. Esto se podría tratar de explicar en base a la diferente sensibilidad sensorial que muestran las ratas en relación a los diferentes niveles hormonales que caracterizan a cada estado reproductivo. Se ha descrito que cuando los estrógenos son bajos y la progesterona elevada, como ocurre en el diestro, la ejecución olfatoria es baja.

Se ha descrito también que los estrógenos incrementan la sensibilidad a olores en mujeres hipogonadales (Schneider y col., 1958) y que los altos niveles circulantes de estrógenos son asociados no solo con una mayor ejecución en las tareas de detección de olor (Pietras y Moulton, 1974), sino también con la mayor excitabilidad del sistema olfatorio (Guevara-Guzmán y col., 1997; Pfaff y Pfaffman, 1969). Considerando que en ambos estados reproductivos de la rata (diestro y lactancia) los niveles de estrógenos son muy bajos, se podría asumir que la responsabilidad a estos estímulos olfatorios y auditivos es más o menos percibida y procesada de igual manera tanto en el diestro como en las ratas madre.

Sin embargo, aunque los niveles de estrógenos son bajos en ambos estados reproductivos, en la rata lactante se encuentran muy elevados los niveles de otras hormonas, como la prolactina (Bridges y cols., 1985; Numan, 1994), así como el número de receptores a esta hormona en diversos núcleos hipotalámicos, a comparación de las ratas en diestro (Pi y Grattan, 1999; Pi y Voogt, 2000 y 2001); y también conductualmente, ambos estados reproductivos son totalmente diferentes. Se ha demostrado que las ratas madre, a comparación de las hembras vírgenes, responden mucho más rápido al escuchar el chillido de las crías, acudiendo rápidamente hacia donde están. Son mucho menos tímidas o miedosas para adentrarse a un laberinto desconocido en busca de sus crías y son más agresivas para defender su camada (Fleming y col., 1989; Hard y Hansen, 1985; Fleming y Luebke, 1981; Erskine y col., 1978).

Así, aunque a nivel de actividad del EEG no pudimos detectar ningún cambio significativo entre las ratas en diestro y las mamás, es probable que la funcionalidad integrada de diversas estructuras cerebrales, aparte de la CPF y del ATV contribuya a los aspectos motivacionales y/o de falta de aversión a los estímulos relacionados con crías que se ha reportado ocurre en las ratas madre, actividad integrada que dadas las limitaciones de esta herramienta EEG no pudimos determinar.

En términos generales, podemos concluir que los diferentes métodos de análisis de la actividad EEG que fueron utilizados en este estudio (PA y PR), proporcionan información complementaria que permite discernir los cambios EEG que ocurren en relación a la estimulación sensorial relevante para la rata, y que estos cambios EEG son característicos dependiendo del estado reproductivo en que se encuentren las hembras.

Los resultados de este estudio muestran que las estructuras que conforman al sistema DAérgico mesoprefrontal funcionan de diferente manera ante la presentación de estímulos sensoriales asociados y no asociados con crías dependiendo del estado reproductivo en que se encuentre la rata hembra y dan evidencia de la posible participación de la CPF y del ATV en la modulación de la conducta maternal, de modo que el funcionamiento simultáneo y coordinado de ambas estructuras pudiera ser importante para la adecuada integración sensori-motora que debe ocurrir en los aspectos tanto motivacionales como de ejecución de la conducta maternal.

CONCLUSIONES

1. El registro y análisis simultáneo del EEG de la CPFm y ATV permitió detectar y comparar cambios específicos de la actividad eléctrica cerebral en una relación temporal precisa con la estimulación olfatoria y auditiva de ratas en diferentes estados reproductivos.
2. En la CPFm derecha de ratas madre aumentó la PA de la banda de 6-7 y 8-11 Hz durante el chillido de crías pero no así durante el ruido raro, resultado que coincide con otros estudios que han mostrado una mayor activación prefrontal medial en asociación con estímulos relevantes (como el llamado de la madre en crías de ratas, estímulos alimenticios o llanto del bebé en mujeres)
3. Sólo en el ATV de las ratas madre la presentación de los estímulos fisiológicamente relevantes para la hembra (olfateo de material de nido y chillido de crías) se asoció con una menor PA de la banda de 8-11 Hz, característica EEG que probablemente refleja el procesamiento discriminatorio entre los estímulos relevantes y los no relevantes (olfateo de material de hembras y ruido raro).
4. Ante el chillido de crías, la CPFm derecha e izquierda de las ratas madre presentó una menor PR de la banda de 8-11 Hz respecto a las ratas en estro. Lo cual podría asociarse a dos procesos: la familiarización que experimenta la madre primeriza a los estímulos provenientes de las crías o la mayor motivación maternal que presentan respecto a las ratas vírgenes.
5. El hecho de que no se hayan encontrado cambios EEG en la CPFm y ATV de las ratas ante los estímulos no relevantes (olfateo de material de hembras y ruido raro), en ninguno de los estados reproductivos, coincide con otros estudios en los que se ha sugerido que el sistema DAérgico mesolímbico participa en el procesamiento de los estímulos novedosos y fisiológicamente relevantes.
6. Aún cuando a nivel conductual se mostró que las ratas madre presentan una mayor motivación por los estímulos olfatorios relacionados con crías, a nivel EEG no se encontraron diferencias ante los diferentes estímulos entre las ratas en diestro y las ratas madre.
7. En su conjunto, estos resultados muestran que las estructuras que conforman al sistema DA mesoprefrontal funcionan de diferente manera ante la presentación de estímulos sensoriales asociados y no asociados con crías dependiendo del estado reproductivo en que se encuentre la hembra, y dan evidencia de la posible participación de este sistema DAérgico en el procesamiento integral de la información sensorial y motora que debe ocurrir en las ratas madre para la adecuada motivación y ejecución de los actos maternos.

Bibliografía:

- Albanese A., 1982: Dopaminergic and non-dopaminergic mesencephalo-accumbens neurons in the rat. *Neuroscience*, 7: S4.
- Albanese A., Bentivoglio M., 1982: The organization of dopaminergic and non-dopaminergic mesencephalo-cortical neurons in the rat. *Brain Res.*, 238: 421-425.
- Albanese A., Minciachi D., 1983: Organization of the ascending projections from the ventral tegmental area: A multiple fluorescent retrograde tracer study in the rat. *Journal of Comp. Neurol.*, 216: 406-425.
- Alcock J., 1978: Comportamiento animal. 1a edición. Salvat Editores. Barcelona. 587p.
- Allin J., Banks M.E., 1972: Functional aspects of ultrasounds production by infant albino rats (*ratus norvegicus*). *Animal Behav.*, 20: 175-185.
- Astwood F.B., 1939: Changes in weight and water content of the uterus of the normal adult rat. *Am. J. of Physiol.*, 126: 161-162.
- Banarjee V., 1971: Influence of pseudopregnancy and sex hormones on conditioned behavior in rats. *Neuroendocrinology*, 7: 278-290.
- Banks D.R., Stabenfeldt G.H., 1983: Prolactin in the cat: II. Diurnal patterns and photoperiod effects. *Biol. Rep.*, 28: 933-939.
- Bauer J.H., 1983: Effects of maternal state on the responsiveness to nest odors of hooded rats. *Physiol. and Behav.*, 30: 229-232.
- Becker B.J., 1999: Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus accumbens. *Pharmacol. Biochem. and Behav.*, 64.4: 803-812.
- Beckstead R.M., Domesick V.B., Nauta W.J.H., 1979: Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res.*, 175: 191-217.
- Boling J. L., Blandau R.J., Soderwall A.L., Young W.C., 1941: Growth of the Graafian follicle and the time of ovulation in the albino rat. *Anat. Rec.*, 79: 313-325.
- Bitran D., Hull E.M., 1987: Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosc. Biobehav. Rev.* 11: 365-389.

Braun K., Scheich H., 1997: Influence of experience on the representation of the "mothering call" in frontoparietal and auditory cortex of pups of the rodent *octodon degus*: FDG mapping. *J. comp. Physiol.*, 181: 697-709.

Braun K., Poeggel G., 2001: Recognition of mother's óbice evokes metabolic activation in the medial Prefrontal cortex and lateral thalamus of *octodon degus* pups. *Neurosci.*, 4: 861-864.

Bridges R.S., Zarrow M.X., Gandelman R., Denenberg. V.H., 1972: Differences in maternal responsiveness between lactating and sensitized rats. *Dev. Psychobiol.*, 5: 123-127.

Bridges R.S., DiBiase R., Loundes D.D., Doherty P.C., 1985: Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats. *Science* 227: 782-784.

Brown-Parlee M., 1983: Menstrual rhythms in sensory processes: a review of fluctuations in vision, olfaction, audition, taste and touch. *Physiol. Bullet.*, 93.3: 539-549.

Bullock T.H., Basar E. 1988: Comparison of ongoing compound field potentials in the brains of invertebrates and vertebrates. *Brain Res. Rev.*, 13: 57-75.

Cervantes M., Ruelas R., Alcalá V., 1992: EEG signs of "Relaxation Behavior" during breast feeding in a nursing woman. *Arch. of Med. Res.*, 23:123-127.

Christie M.J., Bridge S., James L.B., Beart P.M., 1985: Excitotoxin lesions suggest an aspartatergic projection from rat medial prefrontal cortex to ventral tegmental area. *Brain Res.* 333: 169-172.

Conrad L.C.A., Pfaff D.W., 1976: Efferents from medial basal forebrain and hypothalamus in the rat. I: An autoradiographic study of the medial preoptic area. *J. Comp. Neurol.* 169: 185-220.

Contreras M.C., Molina M., Saavedra M., Martínez-Mota L., 2000: Lateral septal neuronal firing rate increases during proestrus-estrus in the rat. *Physiol and Behav.* 68: 279-284.

Corsi-Cabrera M., Juárez J., Ponce-de-León M., Ramos J., Velázquez P.N., 1992: EEG activity during estral cycle in the rat. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 83:265-269.

Corsi Cabrera M., Pérez Garci E., Del Portillo Y., Ugalde E., Guevara M. A., 2001: EEG bands during wakefulness slow wave, and paradoxical sep as a result of principal component analysis in the rat. *Sleep.* 24: 361-484.

Curry J. 1971: Effects of estrogens on evoked potentials in the olfactory system of female rats. En: (Ford D.H., ed.) *Influence of hormones on the nervous system*: 255-268.

Dahlström A., Fuxe K., 1964: Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand.*, 232: 1-55.

de Bruin J.P.C., van Oyen H.G.M., van de Poll N., 1983: Behavioral changes following lesions of the orbital Prefrontal cortex in male rats. *Behav Brain Res.*, 10: 209-232.

Divac I., 1971: Frontal lobe system and spatial reversal in the rat. *Neuropsychologia*. 9: 171-183.

Doty R.L., Zinder P.J., Huggins G.R., Lowry L.D., 1981: Endocrine, cardiovascular, and psychological correlates of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 95: 45-60.

Eichenbaum H., Shedlack K.J., Eckmann K.W., 1980: Thalamocortical mechanisms in odor-guided behavior. I. Effects of lesions of the mediodorsal thalamic nucleus and frontal cortex on olfactory discrimination in the rat. *Brain Behav. and Evol.* 17: 255-275.

Erskine M.S., Barfiel R.J., Goldman B.D., 1978: Intraspecific fighting during late pregnancy and lactation in rats and effects of litter removal. *Behav. Biol.*, 23:206-213.

Escobar Briones C., Aguilar R., 2002: Motivación y conducta: sus bases biológicas. Editorial el Manual Moderno. 1ª edición. México D.F.

Feder H.H., 1981: Estrous cyclicity in mammals. En: (Adler N.T. ed.) *Neuroendocrinology of Reproduction*. 1ª edición. Plenum Press. New York.

Fernández-Guasti A., Picazo O., 1990: The actions of diazepam and serotonergic anxiolytics vary according to the gender and the estrous cycle phase. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 37: 77-81.

Fernández-Guasti A., Picazo O., 1992: Changes in burrowing behavior during the estrous cycle: effects of estrogen and progesterone. *Psychoneuroendocrinology*. 17.6: 681-689.

Ferreira A., Dahlof L.G., Hansen S., 1987: Olfactory mechanisms in the control of maternal aggression, appetite, and fearfulness: Effects of lesions to olfactory receptors, mediodorsal thalamic nucleus, and insular prefrontal cortex. *Behav Neurosc.* 101: 709-717.

Fleming A.S., Rosenblatt J.S., 1974: Olfactory regulation of maternal behavior in rats: II. Effects of peripherally induced anosmia and lesions of the lateral olfactory tract in pup-induced virgins. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 86: 233-246.

Fleming, A.S., Vaccarino F., Tambosso L., Chee P. 1979: Vomeronasal and olfactory system modulation of maternal behavior in the rat. *Science*. 203:372-374.

Fleming A.S., Luebke A., 1981: Timidity prevents the virgin female rat from being a good mother: Emotionality differences between nulliparous and parturient females. *Physiol. Behav.*, 27: 863-868.

Fleming A.S., Cheung U.S., Myhal N., Kessler Z., 1989: Effects of maternal hormones on "timidity" and attraction to pup-related odors in females. *Physiol. and Behav.* 46: 449-453.

Fleming A.S., Korsmit M., Deller M., 1994: Rat pups are potent reinforcers to the maternal animal: Effects of experience, parity, hormones and dopamine function. *Psychobiology*, 22: 44-53.

Fleming A.S., Korsmit M., 1996: Plasticity in the maternal circuit: Effects of maternal experience on Fos-Lir in hypothalamic, limbic, and cortical structures in the postpartum rat. *Behav. Neurosc.*, 110: 567-582.

Freeman M.E., 1994: The Neuroendocrine Control of the ovarian cycle of the rat. En: (Knobil E., Neill D.J. eds.) *The Physiology of Reproduction*. 2nd edition. Raven Press. New York.

Fritts E.M., Asbury T.E., Horton E.J., Walter L.I., 1998: Medial prefrontal lesion deficits involving or sparing the prelimbic area in the rat. *Neuropsychology*. 13: 237-246.

Fuchs F., Klopper A., 1971: Endocrinology of pregnancy. En: (Evanston y London eds.) Medical Department. New York.

Gaffori O., Le Moal M., 1979: Disruption of maternal behavior and appearance of cannibalism after ventral mesencephalic tegmentum lesions. *Physiol. Behav.*, 23: 317-323.

González D.E., Deis R.P., 1986: Maternal behavior in cyclic and androgenized female rats: role of ovarian hormones. *Physiol. Behav.*, 38: 789-793.

González-Lima F., Scheich H., 1986: Classical conditioning of tone-s signaled bradycardia modifies 2-deoxyglucose uptake patterns in cortex, thalamus, habenula, caudate-putamen, and hippocampal formation. *Brain Res.*, 363: 239-256.

González-Mariscal G., 1999: Conducta sexual femenina: procesos neuroquímicos y endócrinos. Fisiología de las conductas motivadas. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas.

Gracia Pérez M.A., 2001: El líquido amniótico (la) y el material del nido atraen a la rata hembra durante el ciclo reproductivo. Tesis de licenciatura. Departamento de Agrobiología Universidad Autónoma de Tlaxcala.

Guevara-Guzmán R., Barrera-Mera B., Weiss M., 1997: Effect of the estrous cycle on olfactory bulb response to vaginocervical stimulation in the rat: Results from

electrophysiology and Fos immunocytochemistry experiments. *Brain Res. Bull.*, 44: 141-149.

Guzmán-Flores C., Alcaraz M., Fernández-Guardiola A., 1958: Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Bol. Estud. Med. Biol.*, 16: 29-31.

Hansen S. Harthorn C., Wallin E., Lofberg L., Svensson K., 1991: Mesotelencephalic dopamine system and reproductive behavior in the female rat: effects of ventral tegmental 6-hydroxydopamine lesions on maternal and sexual responsiveness. *Behav. Neurosci.*, 105: 588-598.

Hansen S., Bergvall A., Nyiredy S., 1993: Interaction with pups enhances dopamine release in the ventral striatum of maternal rats: a microdialysis study. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 43: 673-676.

Hard E., Hansen S., 1985: Reduced fearfulness in the lactating rat. *Physiol Behav.* 35. 4: 641-643.

Hartman C.G., 1944: Some new observations on the vaginal smear of the rat. *Yale Journal of Biology and Medicine.* 17: 99-112.

Heape W., 1900: The "sexual season" of mammals and the relation of the "pro-oestrus" to menstruation. *Q.J. Micr. Sci.*, 44: 1-70.

Henkin R.I., 1974: Sensory changes during the menstrual cycle. En:(Ferin, M., Halberg, F., Richart, R.M., Van de wiele, R.L. eds.) *Biorhythms and human reproduction.* New york. Wiley.

Hernández González M., 1996: Actividad eléctrica del área tegmental ventral de la región locomotora mesencefálica durante la conducta copulatoria de la rata macho. Tesis de doctorado. Centro de Neurobiología UNAM.

Hernández González M., Guevara M.A., Morali G., Cervantes M., 1997: Computer programs to analyze brain electrical activity during copulatory pelvic thrusting in male rats. *Physiol. Behav.*, 62: 701-708.

Hernández González M., Navarro-Meza M., Prieto-Beracoechea C., Ramos-Guevara J.P., Reyes-Cortés R., Guevara M.A., Octubre de 2002: Electrical activity of the mesoprefrontal dopaminergic system during rat maternal behavior Enviado a: *Physiol. Behav.*

Hokfelt T., Rehfeld J.D., Skirboll L., Ivermak B., Goldstein M., Markey K., 1980: Evidence for coexistence of DA and CCK in mesolimbic neurons. *Nature.* 285: 476-478.

Holson R.R., 1986: Medial prefrontal cortical lesions and timidity in rats. I. Reactivity to aversive stimuli. *Physiol. Behav.* 37: 221-230.

- Holson R.R., Walker C., 1986: Medial prefrontal cortical lesions and timidity in rats. Reactivity to novel stimuli. *Physiol. Behav.*, 37: 221-230.
- Holson R.R., 1986: Medial prefrontal cortical lesions and timidity in rats. III. Behavior in a semi-natural environment. *Physiol. Behav.*, 37: 239-247.
- Horvitz, J.C., Stewart T., and Jacobs B.L. 1997: Burst activity of ventral tegmental dopamine neurons is elicited by sensory stimuli in the awake cat. *Brain Res.*, 759: 251-258.
- Jodo E., Suzuki Y., Kayama Y., 2000: Selective responsiveness of medial prefrontal cortex neurons to the meaningful stimulus with a low probability of occurrence in rats. *Brain Res.*, 856: 68-74.
- Kandel R.E., Schwartz H.J., Jessell M.T., 2001: Principios de neurociencia. 4ª edición. Mc Graw-Hill. España. 1400 p.
- Kawakami M., Sawyer C.H., 1959: Neuroendocrine correlates of changes in brain activity threshold by sex steroid and pituitary hormones. *Endocrinology*, 65: 652-668.
- Kent S., Hurd M., Satinoff E., 1991: Interactions between body temperature and wheel running over the estrous cycle in rats. *Physiol. Behav.*, 49: 1079-84.
- Kenyon P., Cronin P., Keeble S., 1981: Disruption of maternal retrieving by perioral anesthesia. *Physiol. Behav.*, 27: 313-321.
- Kolb B., Wishaw I.Q., 1983a: Problems and principles in cross-species generalizations. *Behav. App. to Brain Res.* Oxford University. New York.
- Kolb B., Wishaw I.Q., 1983b: Dissociation of the contributions of the prefrontal, motor and parietal cortex to the control of movement in the rat. *Can. J. of Psychol.* 95: 211-232.
- Komisaruk B.R., McDonald P.G., Whitmoyer D.I. and Sawyer C.H., 1967: Effects of progesterone and sensory stimulation on EEG and neuronal activity in the rat. *Exp. Neurol.*, 19: 494-507.
- Koranyi L., Lissak K., Tamasy V., Kamaras L., 1976: Behavioral and electrophysiological attempts to elucidate central nervous system mechanisms responsible for maternal behavior. *A. of Sex. Behav.*, 5.5: 503-510.
- Krettek J.E., Price J.L., 1977: Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex and thalamus in the rat and cat. *J. of Comp. Neurol.* 172:687-722.
- Krug R., Plihal W., Fehm H.L., Born J., 2000: Selective influence of the menstrual cycle on perception of stimuli with reproductive significance: an event-related potential study. *Psychophysiology*, 37: 111-122.

Krugel U., Kittner H., Franke H. and Illes P., 2001: Stimulation of P2 receptors in the ventral tegmental area enhances dopaminergic mechanisms in vivo. *Neuropharmacology*, 40: 1084-1093.

Lee C.I., Ingersoll D.W., 1979: Social chemosignals in five Belontiidae (pisces) species. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 93: 1171-1181.

Lehrman S.D., 2000: Parental Behavior in Mammals. En: (Nelson J. ed.) *An introduction to behavioral endocrinology*. Sinauer Associates. 353-393.

Lemoal M., Cardo., 1975: Rhythmic slow wave activity recorded in the ventral mesencephalic tegmentum in the rat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 38: 139-147.

Leonard C.M., 1969: The prefrontal cortex of the rat. I. Cortical projections of the mediodorsal nucleus . II. Efferent connections. *Brain Res.* 12: 321-343.

Lindvall O., Bjorklund A., 1974: the organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as reveals by the glyoxylic acid fluorescence method. *Acta Physiol. Scand.* 412:01-48.

Lindvall O., Björklund A., Divac I., 1978: Organization of catecholamine neurons projecting to the frontal cortex in the rat. *Brain Res.* 142: 1-24.

Long J.A., Evans H.M., 1922: The estrous cycle of the rat and its associated phenomena. *Memories University of California.* 6-148.

Loughlin S.E., Fallon J.H., 1983: Dopaminergic and non-dopaminergic projections to amygdala from substantia nigra and ventral tegmental area. *Brain Res.* 262: 334-338.

Maddock R.J., Buonocore M.H., 1997: The prefrontal cortex and variants of sequential behaviour: Indications of functional differentiation between subdivisions of the rat,s prefrontal cortex. *Behav. Brain Res.*, 63: 89- 100.

Mandl A.M., 1951a: The phases of the oestrous cycle in the adult white rat. *J. of Exp. Biol.* 28: 576-584.

Mandl A.M., 1951b: Cyclical changes in the vaginal smear of adult ovariectomized rats. *J. of Exp. Biol.* 28: 585-592.

Martínez-Gómez M., Cruz G.Y., Lucio L.R.A., Hudson T.R., 2002: Conducta Maternal. En: (Escobar-Briones C., Aguilar R. eds.): *Motivación y conducta: sus bases biológicas*. Editorial el Manual Moderno. México D.F.

- McClintock M.M., 1987: A functional approach to the behavioral endocrinology of rodents. En: (Crews D., ed.) *Psychology of reproductive behavior*. New York. Prentice Hall: 1987: 176-203.
- McDonald G.J., Matt D.W., 1984: Adrenal and placental steroid secretion during pregnancy in the rat. *Endocrinology*. 114: 2068-2073.
- Mead L.A., Vanderwolf C.H., 1992: Hippocampal electrical activity in the female rat: the estrous cycle, copulation, parturition and pup retrieval. *Brain Res*. 50:105-113.
- Meht Y.B., Mazumdar B.N., Pathak J.D. and Skandhan K.P., 1977 Auditory reaction time during different phases of the menstrual cycle. *Indian J. Med. Sci.*, 31: 107-110.
- Mogenson G.J., Jones D.L., Yim C.Y., 1980: From motivation to action: Functional interphase between the limbic system and the motor system. *Prog. in Neurobiol.* 14: 60-97.
- Mogenson G.J., Swanson L.W., Wu M., 1985: Neural projections from nucleus accumbens to globus pallidus, substantia innominata and lateral preoptic-lateral hypothalamic area: An anatomical and electrophysiological investigation in the rat. *J. Neurosci.*, 3: 189-202.
- Mogenson G.J., Yim C.C., 1991: Neuromodulatory functions of the mesolimbic dopamine system: Electrophysiological and behavioural studies. En: (Willner P. y Scheel-Küger J. eds.) *The mesolimbic dopamine system: From motivation to action*. 3-18.
- Moltz H., Robbins D., Parks M., 1966: Caesarean delivery and maternal behavior of primiparous and multiparous rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 61: 455-460.
- Moltz H., Heller D., Levin R., 1967: Maternal behavior in the totally mammeotomized rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 64: 225-229.
- Moltz H., Lubin M., Leon M., Numan M., 1970: Hormonal induction of maternal behavior in the ovariectomized nulliparous rat. *Physiol. and Behav.* 5: 1373-1377.
- Mora S., Dussaubat N., Díaz-veliz G., 1996: Effects of the estrous cycle and ovarian hormones on behavioral indices of anxiety in female rats. *Psychoendocrinology*, 21: 609-620.
- Morgan M.A., Pfaff D.W., 2002: Estrogen's effects on activity, anxiety, and fear in two mouse strains. *Behav. Brain Res.*, 132: 85-93, 2002.
- Nelson J.R., 1996: Psicoendocrinología: las bases hormonales de la conducta. 1ª edición. Ariel Psicología. Barcelona.
- Nishino H., Ono T., Muramoto K., Fukuda M., Sasaki K., 1987: Neuronal activity in the ventral tegmental area (VTA) during motivated bar press feeding in the monkey. *Brain Res*. 413: 302-313.

Nissen H.W. A., 1939: Study of maternal behavior in the white rat by means of the obstruction method. *J. Gen Psychol.*, 87: 377-93.

Numan M.. 1994: Maternal Behavior. En: (Knobil, E. and Neill, J.D. eds.) *The physiology of reproduction*. 2nd edition. Vol. 2, Raven press, New York.

Oley N.N., Slotnick B.M., 1970: Nesting material as a reinforcement for operant behavior in the rat. *Psych. Sci.*, 21: 41-43.

Oshima K., Gorbman A.. 1969: The time course of effects of sex hormones on electrically-evoked potentials in the frog forebrain. *Acta Endocr.* 62: 537-545.

Papp M., Bal A., 1986: Motivational versus motor impairment after haloperidol injection or 6-OHDA lesions in the ventral tegmental area or substantia nigra in rats. *Physiol and Behav.* 38: 773-779.

Pardey-Borrero B.M., Tamasy V., Timiras P.S.. 1985: Circadian pattern of multiunit activity of the rat suprachiasmatic nucleus during the estrous cycle. *Neuroendocrinology.* 5: 450-456.

Paxinos G., Watson C., 1996: The rat brain: in stereotaxic coordinates. 3rd edition. Academic Press. E.U.A.

Pfaff D.W., Pfaffman C.. 1969: Olfactory and hormonal influences on the basal forebrain of the female rat. *Brain Res.*, 15: 137-156.

Pfaff D.W., Diakow C., Montgomery M., Jenkins F.A.. 1978: X-ray cinematographic analysis of lordosis in female rats. *J. of Comp. Physiol.* 92: 937-941.

Phillipson O.T., 1979a: The cytoarchitecture of the interfascicular nucleus and ventral tegmental area of Tsai in the rat. *J. Comp. Neurol.* 187: 85-89.

Phillipson O.T., 1979b: Agolgi study of the ventral tegmental area of Tsai and interfascicular nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 187: 99-116.

Pi X. J., Grattan D.R., 1999 Increased prolactin receptor immunoreactivity in the hypothalamus of lactating rats. *J. Neuroendocrinol.*, 11: 693-705.

Pi X.J., Voogt J.L., 2000: Effect of suckling on prolactin receptor immunoreactivity in the hypothalamus of the rats. *Neuroendocrinology*, 71: 308-317.

Pi X.J., Voogt J.L., 2001: Mechanisms for suckling-induced changes in expression of prolactin receptor in the hypothalamus of the lactating rat. *Brain Res.* 891: 197-205.

- Pietras J.R., Moulton G.D., 1974: Hormonal influences on odor detection in rats: Changes associated with the estrous cycle, pseudopregnancy, ovariectomy, and administration of testosterone propionate. *Physiol. Behav.* 12: 475-491.
- Purpura D.P., 1959: Nature of electrocortical potentials and synaptic organization in cerebral and cerebellar cortex. *Int. Rev. Neurobiol.*, 1:47-163.
- Ramos J., Arce C., Del Portillo Y., Amescua C., Guevara M.A., Corsi M., 1997: Alteraciones electroencefalográficas producidas por el llanto y la lactancia en madres primerizas. Memorias XL Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.
- Rose J.E., Woolsey C.N., 1948: The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Research pub. of the assoc. of nerv. and mental dis.*, 27: 210-232.
- Rosenblatt J.S., Lehrman D.S., 1963: Maternal behavior in the laboratory rat. De: (Rheingold ed.). *Maternal behavior in mammals.* 8-57. Wiley and Sons. New York.
- Rosenblatt J.S., Siegel H.I., 1975: Hysterectomy-induced maternal behavior during pregnancy in the rat: *J. Comp. Physiol and Psychol.*, 89: 685- 700.
- Rosenblatt J.S., Mayer A.D., 1979: Blood levels of progesterone estradiol and prolactin in pregnant rats. *Adv. in study of Behav.*, 10: 225-311.
- Rosenblatt J.S. Mayer A.D., Siegel H., 1985: Maternal behavior among the nonprimate mammals. En: (Adler N., Pfaff D.W., Goy R.W., eds.) *Reprod. handbook of behav. Neurobiol.*, vol. 7. Plenum Press. New York.
- Rosenblatt J.S., 1990: Landmarks in the physiological study of maternal behavior with special reference to the rat. En: (Krasgenor N.A., Bridges R.S., eds.) *Mammal. Parent.*, Oxford University Press. New York.
- Sadleir R.M.F.S., 1969: The ecology of reproduction in wild and domestic mammals. Methverv. London.
- Sapolsky R.M., Eichenbaum H., 1980: Thalamocortical mechanisms in odor-guided behavior. II Effects of lesions of the mediodorsal thalamic nucleus and frontal cortex on odor preferences and sexual behavior in the hamster. *Brain Behav. Evol.*, 17: 276-290.,
- Schneider R.A., Costiloe J.P., Howard R.P., Wolf S., 1958: Olfactory perception threshold in hypogonadal women: changes accompanying administration of androgen and estrogen. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 18: 379-390.
- Siegel H.I., Rosenblatt J.S., 1975a: Estrogen-induced maternal behavior in hysterectomized-ovariectomized virgin rats. *Physiol. Behav.*, 14: 465-471.

Siegel H.I., Rosenblatt J.S., 1975b: Latency and duration of estrogen induction of maternal behavior in hysterectomized-ovariectomized virgin rats: Effects of pup stimulation. *Physiol. Behav.*, 14: 473-476.

Siegel H.I., Rosenblatt J.S., 1975c: Progesterone inhibition of estrogen-induced maternal behavior in hysterectomized-ovariectomized virgin rats. *Horm. Behav.*, 6: 223-230.

Simon H., Scatton B., Lemoal M., 1980: Dopaminergic A10 neurons are involved in cognitive functions. *Nature.*, 286: 150-151.

Smotherman W.P., Bell R.W., Starzec J., Elias J., Zachman T.A., 1974: Maternal responses to infant vocalizations and olfactory cues in rats and mice. *Behav. Biol.*, 12: 55-66.

Smotherman W.P., Bell R.W., Hershberger W.A., Coover G.D., 1978: Orientation to rat pup cues: Effects of maternal experiential history. *Anim. Behav.*, 26: 265-273.

Solis-Ortiz S., Ramos J., Arce C., Guevara M.A., Corsi-Cabrera M., 1994: EEG oscillations during menstrual cycle. *Int. J. of Neurosc.*, 76:279-292.

Stern M.J., Mackinnon D.A., 1976: Postpartum, hormonal, and non-hormonal induction of maternal behavior in rats: effects on T-maze retrieval of pups. *Horm. Behav.*, 7: 305-316.

Stern M.J., 1996: Somatosensation and maternal care in Norway rats. En (Rosenblatt J.S., Snowdon Ch.T., eds.) *Parental Care.*, Academic Press. Part 2: 243-288.

Stern M.J., Keer S.F., 1999: Maternal motivation of lactating rats is disrupted by low dosages of haloperidol. *Behav. Brain Res.*, 99: 231-239.

Sumano L.H., Ocampo C.V., 1988: *Farmacología veterinaria*. Mc Graw Hill. México. 494-511.

Swanson L.W., Mogenson G.J., Gerfen C.R., Robinson P., 1984: Evidence for a projection from the lateral preoptic area and substantia innominata to the "mesencephalic locomotor region" in the rat. *Brain Res.*, 295: 161-178.

Swanson L.W., Petrovich G.D., 1998: What is the amygdala. *Trends in Neurosc.*, 21: 323-331.

Takenouchi K., Nishijo H., Uwano T., Tamura R., Takigawa M., Ono T., 1999: Emotional and behavioral correlates of the anterior cingulate cortex during associative learning in rats. *Neuroscience.*, 93: 1271-1287.

Thierry A.M., Blanc G., Sobel A., Stinus L., Glowinski J., 1973: Dopaminergic terminals in the rat cortex. *Science.* 182: 499-501.

- Thompson L.T., Moss L.R., 1997: Modulation of mesolimbic dopaminergic activity over the rat estrous cycle. *Neurosci. Let.*, 229: 145-148.
- Tsai C., 1925: The optic tracts and centers of the opossum. *Didelphis Virginiana*. *Journal of Comp. Neurol.*, 39:173-215.
- van der Kooy D., Coscina D.V., Hattori T., 1981: Is there a non-dopaminergic nigrostriatal pathway?. *Neuroscience*. 6: 345-357.
- Vanderwolf C.H., 1988: Cerebral activity and behavior: control by central cholinergic and serotonergic systems. *Int Rev. Neurobiol.*, 30:225-340.
- Vanderwolf C.H., 1992: The electrocorticogram in relation to physiology and behavior: a new analysis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 82:165-175.
- Willner P., Ahlenius S., Muscat R., Scheel-Krüger J., 1991: The mesolimbic dopamine system. En: (Willner P. y Scheel-Küger J. eds.) *The mesolimbic dopamine system: From motivation to action*. John Wiley and sons Ltd.U.K.3-18.
- Wilsoncroft V.E., 1969: Babies by bar-press: maternal behaviour in the rat. *Behav. Res Methods Inst.*, 1: 229-230.
- Wynn V.T., 1971: "Absolute" pitch – a bimensual rhythm. *Nature*. 230: 337-341.
- Yamaguchi Y., Yoshii N., Miyamoto K., Itoigawa W., 1967: A study on the invasive hippocampal theta-waves to the cortex. *Prog. Brain Res.*, 27: 281-292.
- Zhang H., Kiyatkin E.A., Stein E.A., 1994: Behavioral and pharmacological modulation of ventral tegmental dendrite dopamine release. *Brain Res.*, 656: 59-70.
- Zilles K., 1990: Anatomy of the neocortex: cytoarchitecture and myeloarchitecture. En: (Kolb B., Tees C.R., eds.) *The cerebral cortex of the rat.*: 77-112.