

**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**  
**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS**  
**DIVISION DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES**



**ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRAFICA DEL AREA TEGMENTAL VENTRAL**  
**DURANTE LA CONDUCTA MATERNAL DE LA RATA HEMBRA**

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

***TESIS***

**Que para obtener el grado de Licenciado en Biología**

**Presenta:**

**MONICA NAVARRO MEZA**

**Las Agujas, Zapopan Jal., Octubre de 2001**



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

COORDINACIÓN DE CARRERA DE LA LICENCIATURA EN BIOLOGÍA

COMITÉ DE TITULACIÓN

**C. MÓNICA NAVARRO MEZA  
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 "ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA DEL ÁREA TEGMENTAL VENTRAL DURANTE LA CONDUCTA MATERNAL DE LA RATA HEMBRA", para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo le informamos que ha sido aceptada 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, Jalisco, 07 de junio del 2001

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

*Leticia Hernández López*  
**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. MÓNICA ELIZABETH RIOJAS LÓPEZ  
 PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACION  
 DE LA DIVISION DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS  
 DE LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA  
 PRESENTE.

Por medio de la presente, nos permitimos observar a Usted, que habiendo revisado el trabajo de tesis que realizo el (la) pasante: **MÓNICA NAVARRO MEZA** con título:

**"ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA DEL ÁREA TEGMENTAL VENTRAL DURANTE LA CONDUCTA MATERNAL DE LA RATA HEMBRA"**

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 de 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.

**A T E N T A M E N T E**

Las Agujas, Zapopan, Jal., a **05 de Octubre de 2001**

EL DIRECTOR DE TESIS



\_\_\_\_\_  
 NOMBRE Y FIRMA  
**DRA. MARISELA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ**

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE  
 LICENCIADO EN BIOLÓGIA

**SINODALES**

**1.-DR. CARLOS BEAS ZÁRATE**

\_\_\_\_\_  
 NOMBRE COMPLETO

*Carlos Beas Zárate*  
 FIRMA

**2.-DR. ALBERTO MORALES VILLAGRÁN**

\_\_\_\_\_  
 NOMBRE COMPLETO

*Alberto Morales Villagrán*  
 FIRMA

**3.-DRA. GRACIELA GUDIÑO CABRERA**

\_\_\_\_\_  
 NOMBRE COMPLETO

*Graciela Gudino Cabrera*  
 FIRMA

## **CREDITOS**

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, el Dr. Carlos Beas Zárate y el Dr. Alberto Morales Villagrán, del Departamento de Biología Celular y Molecular del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias.

**Este proyecto fue apoyado por el proyecto CONACYT con N° DE REGISTRO 28592 N, así como la asignación de Beca de Licenciatura**

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida, inteligencia y voluntad para llegar a este momento, y permitirme entender la grandeza de la Biología.

A la Directora del presente trabajo por su dirección, su tiempo, dedicación, observaciones, paciencia, apoyo, en fin no tengo palabras para agradecer, es tal mi sentimiento de alegría y admiración.

A mi madre y padre por darme la vida, por su siempre apoyo y porque en todo momento me llenaron de esperanzas, gracias por confiar en mi.

A mis hermanos: Jorge y Edson por su cariño y compañía, en todos los momentos de mi vida.

Al Dr. Miguel Angel Guevara por su gran apoyo, comentarios, conocimientos brindados para la realización del presente trabajo, en la elaboración de programas computacionales y de análisis estadístico, por su amistad, simplemente mil gracias.

Al proyecto de CONACYT con N° 28592N por la beca y apoyos proporcionados.

A la M. en C. Isabel Pérez por su gran apoyo en la realización del trabajo histológico.

A la Universidad de Guadalajara por brindarme la oportunidad de formarme como profesionista y corresponder con lo que me ha otorgado, como fue la beca que me fue asignada por el programa de estímulos a estudiantes sobresalientes.

Al Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara, al Director Víctor Manuel Alcaraz y a todos los investigadores y compañeros de trabajo que siempre me brindaron su apoyo.

A mis compañeros del laboratorio, por su apoyo en todo y por haber compartido conmigo inquietudes y alegrías

A mis sinodales por su tiempo y comentarios dedicados a la revisión del presente trabajo.

## *DEDICATORIAS*

*A la memoria de mi abuela que sin duda fue la fuerza para seguir adelante.*

*A toda mi familia que son el apoyo y amor en todos los momentos de mi vida*

*A mis amigos por su sincera amistad.*

*La vida era gigante, polvo de estrellas y nombre de galaxias.*

*En el espacio sin fin la vida ni tocarse podía con las manos; fueron los dedos del sol o las lagrimas del agua o unidos los dos, acaso quienes hicieron la vida tan pequeña que tenerla podíamos en la mano o pisarla a su vez.*

*Era la vida y es tal el milagro, que sale el sol para gritar ¡Salve dorado fruto del sol, la vida!*

## ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adenocorticotrópica
AIA	Actividad irregular de amplitud alta
AMN	Actividad Multineuronal
ARVB	Actividad rápida de voltaje bajo
APOm	Área Preóptica Medial
APOl	Área Preóptica Lateral
ATV	Área Tegmental Ventral
CPFm	Corteza Prefrontal Medial
CRF	Factor Liberador de la Corticotropina
DA	Dopamina
EEG	Electroencefalograma
GABA	Ácido gama amino butírico
HL	Hipotálamo Lateral
OLIA	Ondas lentas de alta amplitud
6-OHDA	6 -Hidroxidopamina
PA	Potencia Absoluta
PR	Potencia Relativa
SDMP	Sistema Dopaminérgico Mesoprefrontal

# INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	
La conducta maternal en la rata	3
Regulación Hormonal	6
Regulación Sensorial	9
Bases Neurales	11
Area Tegmental Ventral	16
Regulación Neuroquímica	19
Actividad Eléctrica Cerebral	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
HÍPOTESIS	28
OBJETIVOS	28
METODOLOGIA	29
• Animales	
• Implantación de electrodos	
• Registro de la Conducta Maternal	
• Registro de EEG ( Actividad Eléctrica Cerebral )	
• Análisis electroencefalográfico	
• Histología	
• Análisis Estadístico	
RESULTADOS	34
• Conductas maternas	
• Bandas de frecuencia delimitadas por componentes principales	
• Resultados de Potencia Absoluta y Potencia Relativa	
• Resultados de Correlación	
DISCUSION	42
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFIA	53

## RESUMEN

La actividad electroencefalográfica bilateral del área tegmental ventral (ATV) y de la corteza prefrontal medial (CPFm), estructuras que constituyen al sistema dopaminérgico mesoprefrontal (SDMP), fue simultáneamente registrada durante la ejecución de varias conductas maternas en ratas madre con libre movimiento. Tres diferentes bandas de frecuencia (6-7, 8-11 y 12-21 Hz) fueron obtenidas por medio del Análisis de Componentes Principales que se aplicó a las señales electroencefalográficas registradas en ambas estructuras durante la conducta de vigilia-quieto. Tanto en la potencia absoluta (PA) como en la potencia relativa (PR) de las tres bandas se encontraron diferencias significativas entre las conductas maternas motóricamente activas (acarreo y lamido anogenital de crías) en la CPFm izquierda y derecha. En el ATV izquierda y derecha la PA y PR de diferentes bandas mostraron cambios entre conductas maternas y no-maternas con elementos motores y ajustes posturales equivalentes. En la PR de la banda de 8-11Hz se observó un incremento durante la conducta de lactancia en la CPFm izquierda y un decremento en el ATV izquierda respecto a la conducta basal de vigilia-quieto y a la conducta de lamido de crías, respectivamente. La correlación interhemisférica mostró un incremento durante la conducta de echado respecto a la conducta de marcha y acicalamiento de patas en el ATV izquierda y derecha, mientras que la correlación intrahemisférica (entre CPFm y ATV del hemisferio izquierdo) solo mostró un incremento significativo en la banda de 8-11Hz durante las conductas maternas motóricamente inactivas (echado y lactancia) en relación a la conducta de acarreo de crías. Estos resultados sugieren un diferente procesamiento neural de la CPFm y del ATV durante la ejecución de diferentes conductas maternas, lo cual podría relacionarse con la diferente sensibilidad de las conductas maternas a los niveles de dopamina y como consecuencia, del funcionamiento del Sistema dopaminérgico mesoprefrontal (SDMP).

## INTRODUCCION

La conducta parental es el conjunto de cuidados proporcionados por los padres a los descendientes para la sobrevivencia de las crías y por ende para la sobrevivencia de las especies. En las diversas especies de mamíferos las crías nacen con diferentes niveles de desarrollo, y dependiendo de este nivel, la conducta parental involucra diferentes actos conductuales. En el caso de la rata, las crías nacen con un bajo nivel de desarrollo, los ojos y los orificios auditivos están cerrados, carecen de pelo y tienen incapacidad para excretar y alimentarse por sí mismas; por lo anterior, la rata constituye un buen modelo para estudiar la conducta parental y en específico la conducta maternal, esto es, los cuidados proporcionados particularmente por la madre.

Dependiendo de a quien dirijan sus cuidados, la conducta maternal de la rata se ha clasificado en: *conductas dirigidas a las crías* como el acarreo, el lamido anogenital, el echado y la lactancia y *conductas no dirigidas a las crías* como la construcción de nido y la agresión.

Para que la ejecución de la conducta maternal se manifieste de forma apropiada es necesaria la integración funcional de diferentes sistemas y entre los más importantes encontramos al sistema nervioso, endocrino, sensorial y motor. Del funcionamiento integral de tales sistemas depende tanto el éxito reproductivo como la sobrevivencia de sus crías. El conocimiento de las bases neurales que fundamentan la manifestación de la Conducta Maternal ha sido un tema de gran interés en la investigación científica en virtud de la importancia que tiene esta conducta para la sobrevivencia de los individuos y la conservación de las especies. Numerosas estructuras neurales están relacionadas con la conducta maternal de la rata; entre las cuales podemos mencionar: al área preoptica medial (APOm), al hipotálamo ventromedial, al septum, la amígdala y al área tegmental ventral (ATV), entre otras.

Con el fin de entender las bases neurofisiológicas de la conducta maternal se han utilizado diferentes técnicas entre las cuales encontramos a las técnicas conductuales, las de estimulación, las de lesión, las técnicas farmacológicas, las técnicas bioquímicas y las técnicas electrofisiológicas.

Varios estudios de lesión y estimulación farmacológica han sugerido la participación del ATV en la manifestación y organización temporal de la conducta maternal. Dado el estratégico lugar que ocupa en el cerebro y las numerosas proyecciones que recibe y envía desde estructuras límbicas y motoras se ha sugerido un importante papel en la conducta reproductiva, aunque existen controversias en los resultados obtenidos. Aunado a lo anterior y subrayando el papel fisiológico del ATV, esta estructura constituye el origen de varios sistemas dopaminérgicos, entre ellos el mesoacumbens y el mesoprefrontal, sistemas que se ha mostrado modulan de forma muy particular los distintos componentes de la conducta maternal.

La investigación que se realiza usando técnicas de registro mediante electrodos implantados directamente en la corteza o en estructuras subcorticales en animales en libre movimiento, proporciona importantes conocimientos sobre los procesos neurales que subyacen a conductas que ocurren en un orden temporal (ya que su resolución temporal es suficiente para registrar eventos que ocurren instantáneamente o en un orden secuencial).

Con base a lo anterior, en este estudio se registró en ratas madre en libre movimiento, la actividad electroencefalográfica bilateral del ATV y de la CPFm (Corteza Prefrontal Medial) durante las diferentes conductas maternales. Los presentes resultados nos permitieron obtener conocimientos sobre la participación del ATV y la CPFm en la ejecución de los distintos componentes que constituyen a la conducta maternal de la rata hembra, así como nos proporcionó evidencia indirecta acerca de la posible participación del Sistema Dopaminérgico Mesoprefrontal en la manifestación de tal conducta motivada.

## ANTECEDENTES

### Conducta Maternal en la rata

La conducta maternal es una conducta motivada que involucra un grupo importante de actos, cuya ejecución esta íntimamente ligada al grado de desarrollo que las crías presentan al nacer. Los neonatos precociales o móviles son aquellos que al momento de nacer pueden levantarse, tienen el sentido de la vista y el oído parcialmente desarrollados, son capaces de encontrar a la madre y alimentarse por sí mismos. Las crías semialtriciales y semimóviles, nacen con órganos de los sentidos y habilidad motora poco desarrollados, en este grupo se ubican a los primates. Por último las crías altriciales, son esencialmente inmóviles y con un alto grado de inmadurez fisiológica y motora; por lo que debido a esa inmadurez no tienen la capacidad de regular su temperatura al momento de su nacimiento y, no defecan ni orinan por sí mismos; los roedores son un buen ejemplo de este grupo.

Durante la conducta maternal la rata madre presenta una serie de patrones conductuales específicos de la especie; cuidados dirigidos a las crías como: el *acarreo*, en el que la hembra sostiene con su hocico a las crías para transportarlas generalmente hacia el nido (fig.1A); el *lamido-anogenital*, en el que la madre lame la región anogenital de las crías para ayudarles a eliminar las excretas (fig.1B); el *echado*, en el que la hembra se recuesta sobre las crías para exponer la parte ventral hacia ellas y puede o no presentar otras conductas como lamido, construcción de nido o acicalamiento, las crías no están succionando los pezones (fig. 2A ). En la postura de lactancia, la hembra expone su parte ventral, presentando un estiramiento de las patas delanteras y una flexión de la columna hacia arriba (cifosis) lo que, permite que las crías alcancen los pezones. (fig. 2B y 2C). Por otra parte, en los patrones de cuidado no dirigidos a las crías, se encuentran: *la construcción de*

nido, en el que la hembra presenta una organización temporal y espacial de su territorio, de tal manera que acumula el aserrín en un cuadrante de la caja, formando el nido, y por último, *la agresión maternal* en que la rata madre experimenta un incremento drástico en la agresión hacia cualquier intruso, sea de la misma o diferente especie.

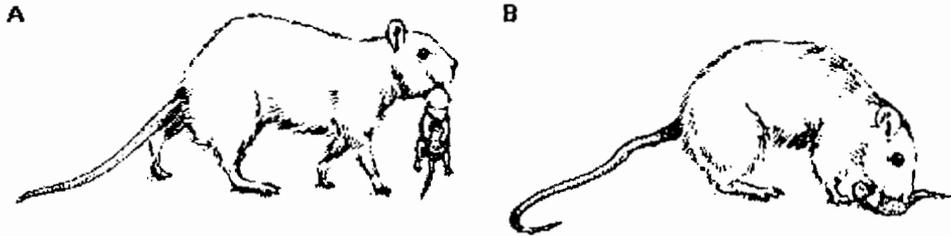


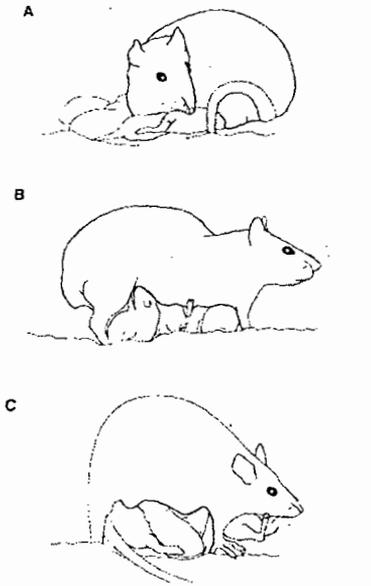
Fig. 1. Conductas maternas de la rata. A) Acarreo, B) lamido anogenital de sus crías. Tomando de After y Gubernick, 1990.

Stern en 1990 dividió las conductas maternas en conductas motóricamente activas y conductas motóricamente inactivas, las primeras involucran el movimiento del cuerpo, la boca y los miembros inferiores y posteriores, e incluyen el acarreo, el lamido anogenital y la construcción de nido. En tanto que en las segundas, la hembra presenta una serie de posturas que no implican movimientos de sus miembros anteriores y posteriores: éstas incluyen el echado y la postura de lactancia.

Numerosos estudios han mostrado la importancia de los sistema sensoriales, en la manifestación del comportamiento materno, destacando los estímulos táctiles, olfativos y auditivos que atraen la atención de la madre. Estudios realizados en ratas vírgenes han mostrado que la solo interacción física con las crías durante 5-7 días son suficientes para desencadenar la conducta maternal, asimismo se ha observado en ratas machos que tan sólo con la estimulación táctil

Fig.2. Conductas motóricamente inactivas que presenta la rata madre: a)

Echado, b) Postura de lactancia: poco evidente (Low Crouching), la hembra comienza a mostrar un ligero inclinamiento hacia arriba de la columna en respuesta a la estimulación ventral por las crías. c) Postura de lactancia propiamente dicha: (High Crouching), se caracteriza por una evidente flexión hacia arriba de la columna (cifosis) lo que permite que las crías puedan cómodamente succionar los pezones.



y olfativa llegan a presentar conducta maternal. A este proceso de respuesta maternal a los estímulos sensoriales provenientes de crías ajenas por parte de las hembras vírgenes e incluso machos se le denomina "Sensibilización Maternal". El cambio conductual que experimentan las ratas madre se hace evidente también al someterlas a tareas que demuestran de forma indirecta el grado de motivación maternal, por ejemplo las ratas madre presentan un menor miedo para adentrarse a laberintos en busca de sus crías, y son capaces de aprender a apretar una palanca o atravesar un campo electrificado con el objeto de tener contacto con su camada. Aunado a estos cambios conductuales varios cambios fisiológicos ocurren, por ejemplo hay un incremento en la temperatura corporal y en la emisión de feromonas específicas. (Fleming A. 1981).

## Regulación Hormonal

Numerosos estudios han mostrado que los eventos hormonales asociados a la gestación, el parto y el post-parto son importantes para establecer la respuesta maternal en la mayoría de los mamíferos. En particular, durante el parto y posparto la progesterona, el estradiol, la prolactina, la oxitocina, la hormona luteinizante (LTH), la relaxina, las  $\beta$  endorfinas, las prostaglandinas y la hormona adrenocorticotropa (ACTH) se han relacionado de diferentes formas.

Se ha propuesto que en los roedores la conducta maternal se facilita por los cambios hormonales que ocurren específicamente al final de la gestación, es decir, durante el parto, de manera que predisponen a la hembra para responder adecuadamente al cuidado de las crías, cambiando su conducta de no responsiva o ataque a una conducta de cuidado del infante.

La regulación endocrina durante la gestación y el parto varían entre las especies. En la rata, los niveles plasmáticos de progesterona se encuentran elevados durante la gestación con niveles máximos desde los 14 y 15 días que se mantienen elevados hasta declinar por el día 19 de la gestación (Mac Donalld, 1984; Sanyal, 1978) (fig.3).

Los niveles de estradiol son generalmente bajos alrededor del día 16 de la gestación, aumentando sus niveles tres veces más de su valor en el día 22 del parto (Shaik, 1971).

La oxitocina es una hormona con un papel primordial en el momento del parto, promueve las contracciones uterinas que resultan en la expulsión del feto o los fetos. Para todas las especies investigadas (ratas, conejos y primates) los niveles de oxitocina plasmática se incrementan durante el parto (Fush, 1983; Higuchi, 1985).

Durante la mitad de la gestación la prolactina se libera por la pituitaria en dos pulsos diarios (Smith, 1976; Yogev, 1978), aproximándose a los niveles máximos detectados en el ciclo estral, mientras que en la segunda mitad de la gestación la prolactina presenta niveles sanguíneos bajos con

un pico final en los dos últimos días de la gestación, próximos al parto (Amenomori, 1970; Linkie, 1972; Nagazawa, 1972). Durante la lactancia existe un incremento en los niveles de prolactina, con el fin de regular los procesos de la lactogénesis (fig. 3).

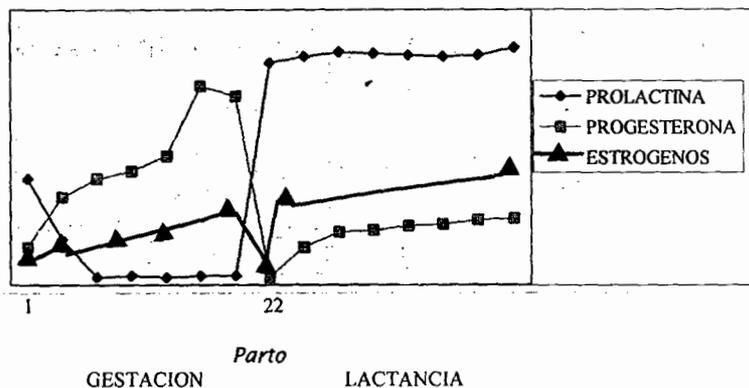


FIG.3 Niveles Hormonales durante la gestación y la lactancia de la rata. Modificada de Lerhman, 2000.

Las prostaglandinas que se sintetizan en el útero, también han sido involucradas en el control del final de la gestación; de entre ellas es la prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , la cual tiene una acción directa sobre el miometrio provocando contracciones uterinas junto con la oxitocina (Horton, 1976; Wison, 1984).

A la relaxina se le atribuye un papel en el mantenimiento de la gestación y en el control del parto, se ha encontrado en concentraciones bajas en hembras no gestantes y en concentraciones altas en hembras gestantes. La relaxina en la rata no es detectable en los primeros 10 días pero tiene un aumento dramático alcanzando su pico máximo el día 21 con una subsecuente disminución entre las 12 y 24 horas que preceden al parto. Se ha observado una relación indirecta con la progesterona pues cuando la relaxina muestra un pulso en el período pre-parto, los niveles de progesterona disminuyen drásticamente (Sherwood, 1980).

Las  $\beta$  endorfinas se encuentran elevadas durante la gestación en el plasma periférico y presentan un aumento aún mayor durante el parto. A estas se les ha atribuido una acción analgésica para el trabajo de parto (Detrick, 1985; Petralgia y cols., 1982).

La estimulación que recibe la hembra al ser succionados los pezones provoca liberación de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) desde la pituitaria, lo que a su vez incrementa la secreción de glucocorticoides desde la corteza adrenal los cuales, se ha sugerido, causan la elevación de la temperatura corporal y la liberación de oxitocina por la neurohipófisis.

Rossenblant y Siegel (1980), propusieron que aunque las hormonas estimulan un nivel alto de respuesta maternal cerca del parto en las ratas, una vez que la conducta maternal se establece ésta se mantiene por la estimulación directa de las crías. Las numerosas modalidades sensoriales provenientes de las crías, (olfato, gusto, tacto, audición y visión) se conjuntan para atraer la atención de la madre, como veremos más adelante.

## Regulación sensorial

Los pioneros en estudiar el papel de los sistemas sensoriales en la conducta maternal fueron Beach y Jaynes (1956). Ellos propusieron que esta conducta se encuentra bajo un control multisensorial.

Estudios más recientes han mostrado la relevancia de algunos sistemas sensoriales que representan un importante papel en la conducta maternal. En la rata, la información somática táctil es mucho más importante de lo que Beach y Jaynes pensaban, además, el importante papel de la olfacción queda determinado al proponerse que la conducta maternal en la rata se encuentra bajo una inhibición olfatoria.

Diferentes estudios se han inclinado a investigar si la olfacción es necesaria para la ocurrencia de la conducta o si la olfacción representa un papel inhibitorio en el control de la respuesta maternal en ciertas especies. Para las ratas vírgenes el olor de las crías es aversivo. Para llegar a mostrar conducta maternal deben vencer tal rechazo, lo cual resulta en una mayor latencia de sensibilización (tiempo que tardan las ratas vírgenes en mostrar la conducta maternal), mientras que la hembra se familiariza con los nuevos olores de las crías.

Lesiones del tracto olfatorio lateral provocan una facilitación en la respuesta maternal hacia las crías; la latencia de sensibilización se reduce a 1 o 2 días ya que al carecer de la información olfatoria ya no perciben el desagradable olor de las crías y hay una facilitación de la respuesta maternal; a diferencia de aquellas hembras con un sistema olfatorio intacto en las cuales se presentan latencias de 4 a 7 días, (Fleming y Rosenblat 1974, 1975, 1977, 1980).

En hembras primíparas parturientas la anosmia provocada por bulbectomía no interfiere con la conducta maternal en ratas, aunque se pueden observar ligeros déficits en el acarreo. Así se ha

demostrado que en la rata la anosmia producida durante la gestación o durante el período post-parto no altera gravemente la ocurrencia de la conducta maternal (Knobil, 1994).

Sin embargo, en ratas hembras vírgenes inexpertas la anosmia producida por lesiones diversas como la realización de bulbectomía, por la aplicación intranasal de sulfato de zinc o lesiones del tracto olfatorio lateral, facilitan la respuesta maternal hacia crías ajenas (Fleming y Rosenbatt, 1994).

La información sensorial somática desde la región perioral es más importante en la conducta de acarreo (Kengan y cols, 1981). Stern en 1984, confirma los hechos de Kengan, sugiriendo que la información sensorial somática oral y perioral así como de la parte ventral por el acomodo de las crías es importante en la regulación de la postura de echado, enfatizando la importancia de entradas por la información táctil en la regulación de diversos aspectos de respuesta maternal.

Se ha mostrado que ratas lactantes sometidas a escuchar una grabación de vocalizaciones ultrasónicas emitidas por crías abandonan el nido para buscar en dirección al sonido más frecuentemente que al escuchar un sonido blanco, facilitando esto la interacción madre-cría (Allin y Banks, 1972). Por otro lado, se ha mostrado también que las vocalizaciones ultrasónicas de la cría influyen en la conducta maternal de roedores aunque la percepción de éstas no es esencial para la respuesta maternal en ratas.

Smotherman y cols (1984,1978) dieron evidencias de que la estimulación olfatoria de las crías y las vocalizaciones ultrasónicas, actúan conjuntamente para atraer a las hembras lactantes. Así mientras que ambos estímulos alertan a la madre y activan la búsqueda de las crías, las señales auditivas son las que proporcionan la información direccional a la rata madre.

## Bases Neurales

Desde los estudios de Beach (1956) se mostró que la corteza cerebral participa en la regulación neural de la conducta maternal. Al destruir más del 40% de la corteza, ciertas conductas maternas como el acarreo de crías, la construcción de nido y la conducta de lactancia son eliminados; concluyéndose que el grado de alteración de la conducta maternal depende del tamaño de la lesión, más que de su ubicación. Es probable que las diferentes regiones neocorticales contribuyan de alguna forma a la conducta maternal, pero ninguna en especial es imprescindible. Al realizarse lesiones mayores se incluyen más regiones corticales de modo que hay déficits severos en la conducta maternal.

La corteza medial (corteza interhemisférica que incluye a la corteza del cíngulo y la neocorteza medial anterior), el hipocampo y el septum son regiones cerebrales anatómicamente interconectadas cuya destrucción provoca déficits similares en la conducta maternal de la rata, lo cual sugiere que probablemente estas estructuras constituyen un sistema funcional común

La destrucción de estas regiones no lleva a alteraciones en la disposición de la hembra para cuidar a sus crías, más bien a una alteración primaria consistente en la desorganización de las respuestas maternas en el tiempo y en el espacio.

Slotnick (1967) observó que las ratas con lesiones de la corteza del cíngulo, de la fimbria o del septum presentan conducta repetida de acarreo de las crías hacia fuera y dentro del nido, o las dejan caer al azar en diferentes lugares de la caja. El acarreo es desorganizado y persistente y raramente se ocupan las madres de otras actividades maternas, como la construcción de nido y amamantamiento.

Se ha mostrado que la corteza medial, el sistema septo-hipocámpico y sus interconexiones están involucradas en la percepción espacial así como en ciertos tipos de memoria que pueden ser

importantes para el desarrollo normal de la conducta espacial. Por lo tanto, un déficit en la percepción espacial resulta en una conducta de acarreo alterada debido a una inhabilidad para percibir o recordar donde está el nido y a su inhabilidad para juzgar, si al acarrear a sus crías, las coloca en el área del nido o fuera de él.

Respecto al papel de la amígdala se ha mostrado que ésta no es esencial para el desarrollo de la conducta maternal en ratas y ratones. La lesión de esta estructura no altera la conducta maternal en el período post-parto, mientras que en ratas vírgenes la lesión provoca una facilitación de la respuesta maternal. (Slotnick y Nogrosh, 1975).

Experimentos posteriores se han centrado en investigar la posible influencia inhibidora de la amígdala sobre la conducta maternal. Fleming y cols., en 1980, midieron la latencia de sensibilización de ratas vírgenes con lesión de la amígdala, lesiones control y cirugía sham. Ellos encontraron que las hembras control comenzaron a mostrar conducta maternal después de aproximadamente ocho días de interacción con las crías, en tanto que las hembras con lesión de la amígdala mostraron latencias más cortas para iniciar la conducta maternal de aproximadamente 3 días; ya que la amígdala es un sitio que recibe conexiones desde el bulbo olfatorio, se propone que las entradas olfatorias pueden inhibir la conducta maternal en ratas por sus conexiones con la amígdala.

La amígdala corticomedial específicamente tiene conexiones hacia el APOm a través de la estría terminalis, por lo que se ha propuesto que la entrada vomeronasal puede inhibir la conducta maternal en ratas vírgenes por disminuir la actividad del APOm.

Estudios anatómicos posteriores han indicado, que el bulbo olfatorio principal así como el bulbo olfatorio accesorio, envían proyecciones a la amígdala aunque sus axones terminan en diferentes áreas del núcleo cortical amigdalóide; además, tanto la amígdala olfatoria primaria como la amígdala vomeronasal pueden llegar a la estría terminalis, aunque esto aún no es concluyente.

El APOm es una estructura fundamental para la manifestación de la conducta maternal, ya que lesiones bilaterales suprimen por completo la conducta y lesiones unilaterales solo provocan alteraciones de la misma. Por técnicas de lesión electrolítica y de radiofrecuencia en esta área se han provocado alteraciones en la conducta de acarreo, construcción de nido y amamantamiento (Numan, 1974; Numan y cols., 1977; Gray y Brooks, 1984; Jacobs y cols., 1980), además, se han mostrado que las neuronas del APOm y sus conexiones eferentes laterales son las que juegan un papel importante en la ejecución de las respuestas maternas (Giordano y cols., 1974; Miceli y cols., 1983; Terkel y cols., 1979). El daño al APOm o sus conexiones laterales afecta principalmente la conducta de acarreo y en menor grado la construcción de nido.

El APOm envía conexiones hacia el APOl (Área Preóptica Lateral), amígdala, septum, hipotálamo medial posterior al APOm, el ATV del mesencéfalo, región reticular mesencefálica, sustancia gris mesencefálica y el núcleo del rafe. Se ha mostrado que las proyecciones del APOm al ATV son críticas para la respuesta maternal de la rata (Numan y Smith, 1984; Numan y Nagle, 1983).

Los cortes unilaterales de las proyecciones laterales del APOm, encontraron que sólo se alteran la conducta, mientras que los cortes bilaterales eliminan la conducta maternal, sugiriéndose que las proyecciones laterales son las principalmente involucradas en la conducta maternal. (Numan y Smith, 1984; Numan y Nagle, 1983).

Otros estudios han mostrado que el APOm es un sitio donde los estrógenos actúan para estimular la conducta maternal en la rata (Giordano y cols., 1989, 1990). Una serie de estudios han indicado que hay un incremento selectivo en el número de receptores a estrógenos nucleares dentro del área preóptica conforme avanza la gestación. Una interpretación de estos hechos es que hacia el final de la gestación el área preóptica queda más sensible a los efectos del estradiol, y esta sensibilidad incrementada está involucrada principalmente con el inicio de la conducta maternal. Ya

que las neuronas del APOm contienen una alta proporción de neuronas que captan estrógenos y progesterona, se ha propuesto un mecanismo de acción hormonal en esta estructura.

Es probable que al aumentar los niveles de estradiol al final de la gestación, éste se una a receptores nucleares en el APOm, estimulando de esta forma la síntesis de proteínas (Pfaff y McEwen, 1983; 1985). Esta alteración en la síntesis de proteínas, al afectar posiblemente los niveles de neurotransmisor o de receptores, posiblemente provoquen una alteración en la actividad neural del APOm que promuevan la conducta maternal. Quizá la progesterona inhibe la conducta maternal por disminuir la concentración de receptores a estrógenos en el APOm y por eso la disminución de progesterona al final de la gestación es esencial para que los estrógenos ejerzan su efecto sobre la síntesis de proteínas (Leavitt, 1985; Blaustein y Brown, 1984).

Aunque la administración sistémica de progesterona ejerce potentes efectos inhibidores sobre la conducta maternal, facilitada por estrógenos en ratas, su lugar de acción se desconoce.

Trabajos recientes en ratas han mostrado que uno de los sitios de acción de la prolactina es también a nivel del APOm con sitios de unión en regiones hipotalámicas (Muccioli y cols., 1991; Walsh y cols., 1990).

Las vías eferentes laterales del APOm pueden alcanzar al ATV por dos vías principales: una de ellas es directa desde el APOm al ATV; la otra es indirecta desde el APOm al APOI y de está al ATV. La lesión de las conexiones laterales del APOm afecta ambos circuitos al ATV, así como la lesión del HL a través del cual pasan las eferentes tanto del APOm como del APOI (Swanson, 1976). Diferentes estudios anatómicos han mostrado que ambas conexiones al ATV son importantes para la conducta maternal en la rata; tanto la proyección directa (APOm-ATV) como la indirecta (APOm-APOI-ATV) (Swanson, 1976; Millhouse, 1969; Phillipson, 1979).

Las proyecciones ascendentes del ATV llegan a diversas regiones cerebrales, entre ellas el caudado-putamen, el núcleo accumbens, el túbulo olfatorio, el área septal, la amígdala y la

corteza prefrontal media. Si las proyecciones ascendentes desde el ATV son importantes para la conducta maternal en la rata, uno o más de estos sitios de terminación pueden estar involucrados. Mucho se han inclinado las sugerencias acerca de la región terminal que incluye al núcleo accumbens y al túberculo olfatorio. Estas dos regiones recientemente se han considerado como el estriado ventral y ambas proyectan al pálido ventral (lateral al APOI) que a su vez tiene proyecciones a estructuras motoras del tallo cerebral.

## Area Tegmental Ventral

El tegmento mesencéfalo ventromedial (Area Tegmental Ventral), está situado en la formación reticular mesencéfala adyacente al núcleo interpenduncular, al núcleo rojo y a la sustancia nigra. Esta región fue descrita por primera vez como una entidad reconocible morfológicamente por Tsai en 1925, quien la llamó al área tegmental ventral (ATV).

Estudios citoarquitectónicos en el gato y en la rata han mostrado que el ATV contiene cinco agrupaciones celulares diferentes: el núcleo parabranchial, núcleo paranigral, núcleo lineal-central, núcleo interfascicular y núcleo lineal rostral, (Phillipson, 1979).

Se mostró por estudios de histofluorescencia, que el ATV está compuesta principalmente por neuronas dopaminérgicas entremezcladas (Dahlström y Fuxe, 1964; Albanese, 1982; Albanese y Bentivoglio, 1982) con otras neuronas que probablemente contienen catecolaminas (Kooy, Coscina y Hattori, 1981), colescistocinina o encefalinas (Hoekfelt y cols., 1980). Asimismo, se ha mostrado una población importante de neuronas GABAérgicas. Las neuronas del ATV de la rata envían proyecciones ascendentes hacia estructuras del cerebro anterior como la corteza frontal, el septum lateral, el núcleo accumbens, el caudado-putamen y la hipófisis lateral (Albanese y Miniacchi, 1983) así como al tálamo, al hipotálamo, al área preóptica, a la amígdala (Loughlin y Fallon, 1983) y al núcleo de la base de la estria terminalis (Beckstead y cols., 1979). Sus proyecciones descendentes van desde la parte medial del ATV a la región anterior del núcleo del raquí, a la parte ventral de la sustancia gris central, al núcleo del raquí dorsal, al núcleo parabranchial y al núcleo coeruleus (Beckstead y cols., 1979). En un estudio realizado por Christie, Bridge, James y Beart (1985), presentan evidencias anatómicas de la existencia de proyecciones corticofugales al ATV desde la CPFm (Kosoboud y cols., 1994).

Se ha considerado la probabilidad de que el ATV pudiera estar involucrada en el control de la conducta maternal en virtud de que:

- a) Las lesiones eléctricas bilaterales del ATV alteran severamente la conducta maternal en ratas post-parto (Numan y Smith, 1984; Gaffori y Le Moal, 1979).
- b) La administración sistémica de haloperidol, un agonista de dopamina, elimina la conducta de acarreo y construcción de nido en ratas postparto (Giordano 1991).
- c) Este efecto inhibitor de la conducta maternal se invierte por el tratamiento con apomorfina (Giordano et. al., 1985).
- d) La inyección de 6-OHDA (neurotoxina dopaminérgica) en el ATV altera la conducta maternal, particularmente la conducta de acarreo (Hansen, 1991; Giordano y cols., 1990; Stern y Taylor, 1991).
- e) La administración de Sulfato de Morfina (agonista opioide) en el ATV facilita la conducta maternal y la administración de Naltraxelona (antagonista opioide) bloquea la conducta maternal (Thompson A. 1996.)
- f) Las lesiones bilaterales del ATV con técnicas de radiofrecuencia altera la conducta maternal, principalmente la conducta de acarreo, y además incrementan el canibalismo, (Gaffori, 1978).

Las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo están agrupadas en núcleos específicos: como el A8 (de la Sustantia nigra), A9 y A10 (del ATV), estos grupos de neuronas tienen proyecciones a determinadas estructuras cerebrales entre las más importantes encontramos a: El Hipocampo, la Amígdala, la Corteza Prefrontal, el Cíngulo, el Septum, y el Bulbo Olfatorio entre otras, constituyendo así a sistemas dopaminérgicos específicos.

Las proyecciones del grupo de neuronas dopaminérgicas que conforman al ATV constituyen sistemas específico: como son el sistema Mesolímbico al sistema Mesocortical y al Sistema Mesoestriatal. El Sistema Mesolímbico se origina en la células A10 del ATV y se proyecta

principalmente al núcleo Accumbens, Bulbo Olfatorio, Septum Lateral y Estria Terminalis. El Sistema Mesocortical o Mesoprefrontal descrito por Berger, Hökfelt y Lindall en 1974, envía proyecciones dopaminérgicas desde el tegmento reticular del mesencéfalo a la Corteza Prefrontal y Corteza del Cíngulo, y el Sistema Mesoestriatal envía proyecciones del ATV al Estriado.

Varios estudios relacionados con los procesos de las conductas adaptativas, atención y estados motivacionales, han sugerido que los sistemas mesocortical, mesolímbico y mesoestriatal participan de manera muy importante en la modulación de las conductas relacionadas con estos procesos (Berridge K. 1998), tal es el caso de la conducta maternal que es una conducta motivada típica de la especie. La participación de estos sistemas dopaminérgicos constituye un punto nodal en la integración de la motivación y la ejecución maternal.

## Regulación Neuroquímica

En la manifestación de la conducta maternal al igual que en otras conductas participan una serie de sustancias químicas que tienen un papel muy importante en la modulación hormonal, así como en el procesamiento motor y sensorial; entre estas sustancias químicas encontramos, a neurotransmisores propiamente dichos como las aminas biogénicas: dopamina, norepinefrina y serotonina, y a péptidos con un papel de neuromodulador o neurotransmisor, entre ellos: la oxitocina, colecistoquinina, opiodes endógenos, como las  $\beta$  endorfinas y el factor liberador de la corticotropina (CRF).

El sistema dopaminérgico mesoprefrontal así como otros sistemas dopaminérgicos que nacen del ATV (mesolímbico y mesoestriatal) parecen participar en la manifestación de la conducta maternal. Varios estudios sustentan dicha participación en base a la hipótesis que establece que los estrógenos y quizá la prolactina, a través de sus acciones sobre el APOm, estimulan la conducta maternal por la vía de activación preóptica de la conexión dopaminérgica del ATV al estriado ventral (Hansen, 1991).

Respecto a los sistemas noradrenérgicos ascendentes que surgen en el puente y médula oblonga, su papel en la conducta maternal se sustenta en el hecho de que el APOm recibe una gran cantidad de conexiones noradrenérgicas desde los núcleos medulares y de que ésta información noradrenérgica al APOm modula los niveles nucleares a estrógenos.

Respecto a la inervación serotoninérgica (proveniente del núcleo del rafé medial y núcleo dorsal del mesencéfalo) pocos estudios reportan un papel importante para la conducta maternal. Estudios de lesión bilateral en algún punto a lo largo del sistema neural que se extiende entre el área preóptica y el ATV provoca déficits mas severos y de mayor duración en la conducta maternal que aquellos provocados en el núcleo del rafé.

Se ha encontrado que los receptores GABA-B del APOm, participan de una manera muy importante en la conducta maternal: en ratas lactantes la aplicación de agonistas Gabaérgicos (muscimol y baclofen) inhiben la expresión de la conducta maternal establecida, (Gómora P,1999). También se sugiere que los receptores a GABA-B del APOm modulan la iniciación de la respuesta maternal a las crías inducida por estrógenos, (Gómora P., 2000).

La oxitocina, además de su papel como neurohormona liberada por el lóbulo neural de la hipófisis, se ha indicado también que funciona como un neurotransmisor, y que tiene un papel muy importante en la conducta maternal en el parto. Pederson en 1979, reportó que la administración central de oxitocina estimula la conducta maternal en ratas nulíparas. También se demostró que en ratas anósmicas la infusión de oxitocina estimula la conducta maternal (Insel y Wamboldt, 1987). Insel, Habarugh y Person en 1994, reportan que los núcleos cerebrales que presentan receptores a la oxitocina, en ratas nulíparas son el núcleo paraventricular del hipotálamo, el APOm, y el ATV.

Durante el período preparto las concentración de receptores a oxitocina en el núcleo de la estria terminalis se incrementan (Insel 1990) por lo que la lesión bilateral de esta estructura altera la conducta maternal en ratas lactantes.

Se menciona que la colecistoquinina estimula la conducta maternal en ratas (Bridges 1996). Linden en 1989 reportó que la infusión sistémica de este péptido en ratas nulíparas induce la conducta maternal y modula la lactancia. La administración por vía subcutánea de proglumida (un agonista de colecistoquinina) provoca un incremento en la latencia de acarreo y una disminución en la latencia de echado (Mann 1995). Además la infusión de agonistas de colecistoquinina y  $\beta$  endorfinas en el APOm y el ventrículo lateral alteran la conducta maternal, (Felicio et al., 1991), principalmente la conducta de acarreo y lamido.

Varios estudios han sugerido la participación del sistema opioide en el control de la conducta maternal. Existen tres importantes sistemas opiodes endogenos: *el sistema de  $\beta$ -endorfinas*,

producidas por el núcleo arcuato del hipotálamo medio basal, el cual tiene proyecciones al área preoptica, *el sistema de encefalinas*, las cuales se encuentran en el APOm y *el sistema de neoendorfinas*, también encontrado en el APOm. Gintzler, en 1980 menciona que la cantidad de receptores a opiodes endogenos en el APOm se incrementan durante la gestación y declinan en el parto.

Thompson y Kristal en 1992, indicaron que la estimulación con opiodes induce la conducta maternal; ellos reportaron que la administración de sulfato de morfina en el ATV un (agonista opiode) estimula la conducta maternal en ratas nulíparas, ya que las latencias de sensibilización disminuyen hasta 4 de 8 días.

Mientras que durante el periodo de lactancia la administración de naloxona (antagonista opiode), bloquea la conducta de acarreo y el agrupamiento de las crías (Kinsley y Bridges 1988, Mann 1991, Mann y Bridges 1992).

El factor liberador de la Corticotropina (CRF) es un neuropéptido que estimula la secreción ACTH (la hormona adenocorticotrópica), como ya se ha mencionado esta hormona es liberada cuando son succionados los pezones por parte de las crías, provocándose un incremento en los niveles plasmáticos de esta hormona durante la lactancia. Se ha indicado que la participación del CRF en la respuesta del organismo a un estado estresante, por lo que la presencia de CRF se ha encontrado en el momento del parto.

Pederson en 1991, reporta que la administración intravenosa de CRF en ratas nulíparas incrementa el canibalismo y disminuye la respuesta maternal.

## Actividad Eléctrica Cerebral

El EEG (registro electroencefalográfico) es un indicador de la actividad de agrupaciones neuronales cuyas corrientes extracelulares asociadas con potenciales sinápticos despolarizantes e hiperpolarizantes se suman para generar los potenciales de campo que lo constituyen.

El EEG de la neocorteza de la rata consiste en tres tipos principales de actividad:

- a) actividad rápida de voltaje bajo (ARVB) que va de los 10-50 Hz y que tiene una amplitud de 0.2-0.5 mV;
- b) ondas rítmicas que incluyen “husos de sueño” (10-16 Hz) así como pulsos de ondas en forma de huso (6-10 Hz) que tienen amplitudes altas (1-2 mV); y
- c) ondas lentas irregulares de amplitud alta (OLIA) con frecuencias de 2-6 Hz y una amplitud de 1-2 mV (Vanderwolf, 1988).

El origen principal de las ondas corticales es la ocurrencia de potenciales sinápticos en las dendritas y somas de las células piramidales grandes orientadas uniformemente (perpendiculares a la superficie cortical) y con largas dendritas apicales que se extienden radialmente a la superficie cortical (Purpura 1959, Bullock and Basar 1988; Vanderwolf, 1988, 1992).

Se ha mostrado una correlación de la actividad de ondas lentas (husos) con descargas rítmicas de las células neocorticales (Purpura, 1959); las células disparan comúnmente en pulsos breves rítmicos asociados con los potenciales gruesos de campo superficiales, en tanto que las ondas OLIA se asocian con pulsos de descarga multineuronal de mayor duración (Vanderwolf, 1988), así se ha sugerido que la actividad cortical espontánea de ondas lentas rítmicas en forma de husos ocurre en respuesta a aferentes rítmicas desde neuronas tálamo corticales, en tanto que la actividad de ondas LIA es endógena a la corteza cerebral; por otro lado, se ha mostrado que la ARVB ocurren

en respuesta a la activación de aferentes colinérgicas y serotoninérgicas desde estructuras del cerebro anterior y tallo cerebral.

Se han realizado numerosos estudios en los que se ha correlacionado la actividad eléctrica del hipocampo con la conducta de animales en libre movimiento (Vanderwolf, 1969, 1975; Sainsbury, 1970; Winson, 1974; Bland, Andersen y Ganes, 1975; Kramis, Vanderwolf y Bland 1975; Bland y Whishaw, 1976; Sainsbury y Montoya, 1984; Eichenbaum, Wiener, Shapiro y Cohen, 1989; Barnes, McNaughton, Mizumori, Leonard y Lin, 1990). Vanderwolf (1969) relacionó la actividad eléctrica del hipocampo con conductas voluntarias y automáticas: el ritmo theta hipocámpico tipo I (3-7 Hz) se ha asociado a conductas voluntarias como caminar, correr, nadar, pararse de patas, escarbar manipular objetos con patas anteriores, realizar movimientos de cabeza y cambios de postura corporal, en tanto que el ritmo theta hipocámpico tipo II (7-12 Hz) se ha relacionado principalmente a la inmovilidad durante un estado de alerta o atención del animal (Kramis et al, 1975), por ejemplo, en conejos, este ritmo se ha observado en respuesta a estímulos específicos táctiles, visuales o auditivos (Bland et al, 1975; Whishaw y Dick, 1984).

Otros tipos de movimientos entre los que se encuentran algunos movimientos automáticos o reflejos, se asocian con actividad irregular de amplitud alta (AIA) e incluyen inmovilidad en cierta postura en estado de alerta, o bien lamer, masticar, emitir vocalizaciones, temblar, rascarse, realizar movimientos pélvicos, la respuesta de eyaculación y la piloerección entre otras (Sainsbury, 1970).

Diversos estudios indican que los sistemas colinérgicos y serotoninérgicos que contribuyen a la activación de la neocorteza están organizados en la misma forma que aquellos que activan al hipocampo (Kramis et al, 1975; Vanderwolf 1975; Sainsbury y Montoya, 1984); sin embargo, se ha mostrado una relación inversa de la actividad eléctrica en estas estructuras, es decir, mientras el EEG presenta un patrón desincronizado (ARVB), en el hipocampo se presenta una actividad rítmica con ondas lentas de amplitud alta (ritmo theta) (Vanderwolf 1969; Kurtz y Adler, 1973; Vanderwolf,

Kramiss, Gillespie y Bland, 1975; Steriade et al, 1990). No obstante, se ha sugerido que la actividad eléctrica del hipocampo puede llegar a registrarse en la corteza (Yamaguchi, Yoshii, Miyamoto e Itoigawa, 1967) y en otras estructuras subcorticales como el ATV (Lemoal y Cardo, 1975) y el diencéfalo (Bland y Vaderwolf, 1972) gracias a un mecanismo de conducción en volumen (Bland y Whishaw, 1976).

A la fecha, muy pocos estudios se han realizado tratando de caracterizar la actividad eléctrica de estructuras subcorticales en relación a la conducta maternal. Entre ellos sobresalen los estudios de Koranyi (1976), realizados en gatas implantadas en la Amígdala, la formación reticular del Tallo Cerebral y el Hipotálamo, ellos observaron un incremento en la Actividad Multineuronal (AMN) de tales estructuras ante el chillido de crías durante la gestación y la lactancia pero no durante el anestro de tales animales. Mead en 1992, realizó un estudio en el que midió la actividad eléctrica hipocámpica (6-12Hz) durante las diferentes fases del ciclo estral, la cópula, el parto, el período postparto y durante conductas maternas de la rata como el acarreo. No encontró diferencias en la amplitud en relación a las diferentes fases del ciclo estral, pero si observó un incremento durante la cópula y una disminución en el período postparto. Además durante el acarreo observó un incremento en las ondas de actividad lenta. Se ha reportado que en la rata la actividad eléctrica cortical durante la lactancia es muy similar a aquella del sueño. (Lincon, 1980).

Ramos (1997) registró la actividad EEG en madres primerizas durante el llanto del propio bebé y la lactancia. Al escuchar el llanto del bebé la proporción de delta disminuyó y la de beta aumento en las regiones temporales, además de que alfa disminuyó en toda la corteza, en tanto que durante la lactancia aumento la proporción de theta en toda la corteza y beta regreso a valores basales.

Cervantes y cols. (1992), también registraron el EEG en madres primerizas durante la lactancia y encontraron diferencias significativas en la región central-parietal y parietal temporal durante la

lactancia, con una actividad de ondas lentas y de alto voltaje, características de un estado de relajación.

En una gran cantidad de estudios de EEG cortical se ha efectuado un análisis visual directo de los registros poligráficos del EEG, considerando su división en frecuencias tradicionales de humano o hacen una división arbitraria (Komisaruk, McDonald, Whitmoyer y Sawyer, 1967; Vanderwolf 1969; Rougeul, Letalle y Corvisier, 1972; Kurtz y Adler, 1973; Cervantes de la Torre y Beyer, 1975; Bland y Whishaw, 1976. Sin embargo a la fecha, gracias al desarrollo tecnológico y computacional, existen técnicas de registro y análisis de EEG que permiten obtener de forma rápida y precisa resultados confiables del análisis de EEG.

Una de estas técnicas es el Análisis de Fourier que consiste en descomponer en bandas de frecuencia al EEG y determinar la potencia absoluta y potencia relativa de las bandas de frecuencia que lo constituyen. Otra técnica es el Análisis de Componentes principales, que permite determinar cuales frecuencias están covariando juntas y obtener bandas características y por último el análisis de correlación, el cual es un índice matemático que compara el grado de semejanza entre dos variables, pudiendo ser el EEG de dos estructuras neurales diferentes.

Estudios electroencefalográficos de coherencia entre diferentes estructuras cerebrales han mostrado una participación integral y conjunta de tales estructuras en tareas motivadas; por ejemplo; Korzeniewska y cols., (1997) realizaron un registro de EEG simultáneo en la amígdala basolateral, el subcubiculum ventral, el núcleo accumbens, el área subpalida y encontraron que los valores de coherencia (grado de similitud entre señales provenientes de dos estructuras diferentes) varían dependiendo del tipo y de la intensidad de motivación a la que son sometidas los sujetos. En otro estudio de coherencia realizado por Wang en 2000, registraron el EEG en las estructuras que conforman al Sistema Dopaminérgico Mesoprefrontal (ATV y CPFm). Mediante la administración por vía sistémica de una Metafetamina indujeron en ratas los síntomas similares a aquellos que

caracterizan la esquizofrenia, y registraron el EEG, durante las etapas de hiperactividad y conducta estereotipada. Encontraron que los valores de coherencia entre el ATV y la CPFm, fueron muy diferentes en cada una de estas etapas características de la esquizofrenia.

## PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La manifestación de la Conducta Maternal es fundamental para la sobrevivencia de ciertas especies. En algunos estudios y mediante diferentes técnicas se han identificado estructuras neurales que participan en la manifestación conductual de las respuestas maternas, como lo es el Area Preóptica Medial, la Amígdala, el Bulbo Olfatorio, el Hipotálamo, el Septum y el Area Tegmental Ventral entre otras. Ya que la respuesta maternal es una conducta compleja que resulta del funcionamiento simultáneo y coordinado de ciertas estructuras y circuitos neuronales, el estudiar electrofisiológicamente a las estructuras que participan en su manifestación ha constituido un acercamiento para entender las bases neurales de su complejidad.

Se ha sugerido que el Area Tegmental Ventral participa en la manifestación y organización secuencial de conductas motivadas y típicas de la especie como lo es la Conducta Maternal, y esto se ha atribuido a que las células Dopaminérgicas del área A10 en el ATV constituyen el origen de Sistemas Dopaminérgicos, muy importantes, entre ellos el Sistema Dopaminérgico Mesoprefrontal, que se han relacionado con procesos superiores como es la atención, los estados motivacionales, la memoria y la planeación secuencial y temporal de la conducta; todos ellos procesos implícitos en la conducta maternal .

A la fecha existen muy pocos estudios, en los cuales se haya investigado la actividad eléctrica de las estructuras neurales que se ha propuesto participan en la manifestación de la Conducta Maternal en ratas.

Por lo anterior, en este estudio se pretende caracterizar la actividad electroencefalográfica del ATV y de la CPFm, durante la manifestación de la Conducta Maternal en ratas hembras.

## **HIPOTESIS**

La actividad electroencefalográfica del Área Tegmental Ventral y de la CPFm presenta cambios característicos en una relación temporal precisa con la ejecución de los distintos actos que conforman a la Conducta Maternal de la rata hembra.

## **OBJETIVO GENERAL**

Caracterizar la actividad electroencefalográfica (EEG) del Area Tegmental Ventral y de la CPFm durante la manifestación de la Conducta Maternal en la rata hembra.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Determinar si el EEG del Área Tegmental Ventral y de la CPFm presenta cambios relacionados con la ejecución de conductas no maternas como la marcha, acicalamiento de patas delanteras y postura de vigilia quieto.

Determinar si el EEG del Área Tegmental Ventral y de la CPFm presentan cambios relacionados con las conductas maternas típicas de la rata como el acarreo de crías hacia el nido, el lamido anogenital de las crías y la postura de amamantamiento.

Determinar si el EEG del Área Tegmental Ventral y de la CPFm registrada durante la conducta Maternal (acarreo, lamido y amamantamiento) es similar o diferente de aquella registrada durante las conductas no maternas (marcha, acicalamiento y vigilia-quieto).

## **MATERIAL Y METODOS**

### ***Animales***

Se utilizaron 18 ratas hembra de la cepa Wistar adultas de 80-90 días de edad, que se mantuvieron en el bioterio desde su nacimiento, bajo un ciclo invertido de luz-obscuridad (12 hrs luz-12 hrs obscuridad), a temperatura de  $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$  con agua y alimentación *ad libitum*. Los animales se mantuvieron en cajas de acrílico transparente con una cama de aserrín en el piso.

### ***Implantación de electrodos***

Las 18 ratas vírgenes fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (35 mg/Kg, ip) para implantar bilateralmente y a permanencia electrodos bipolares en el ATV, (5.8 mm posterior a bregma, 0.5 mm lateral a la línea media y 8.2 mm por debajo de la duramadre) y en la CPFm, (3.2mm anterior a bregma, 0.6 mm lateral a la línea media y 2.8mm por debajo de la duramadre, con la barra incisora colocada en -3.3 mm) según las coordenadas estereotáxicas del atlas de Paxinos y Watson (1997). Los electrodos se elaboraron con alambre de acero inoxidable (200 micras de diámetro) y alambre de nicromo (160 micras de diámetro) barnizados, excepto en la punta, donde quedó descubierta la superficie de su sección transversal. Ambos electrodos se unieron en toda su longitud y solo las puntas permanecieron con una separación de aproximadamente 0.5mm. Se colocaron además dos tornillos de acero inoxidable, uno en la parte anterior y otro en la parte más posterior del cráneo que sirvieron como electrodos de tierra. Las salidas de los electrodos se soldaron a un conector hembra miniatura que se fijó al cráneo con cemento dental.

### ***Registros de Conducta Maternal***

Después de un período de recuperación postquirúrgico de 7-10 días, durante la etapa de estro inmediata (analizada previamente por extracción y observación microscópica de un frotis vaginal),

las hembras fueron colocadas con machos sexualmente expertos y se les dejó copular libremente hasta que el macho completó 3 eyaculaciones. Este fue considerado como el día 1 de la gestación a partir del cual las hembras permanecieron en cajas individuales hasta la fecha de parto (de 21-24 días).

Todos los registros electroencefalográficos y conductuales fueron realizados entre las 10:00 y las 15:00 horas de la fase de oscuridad del ciclo invertido. El día del parto se consideró como el día 1 de vida postnatal de las crías, las cuales se mantuvieron con su madre en la misma caja-habitación hasta el destete (día 22 postnatal).

Cada rata madre fue sometida a uno o dos registros conductuales y electrofisiológicos en los primeros diez días postparto. El día de prueba las hembras con sus crías ingresaron una hora antes del registro a un cuarto sonoamortiguado, semioscuro y mantenido a temperatura ambiente.

Después de haber transcurrido la hora de adaptación al cuarto, las crías fueron removidas de la caja donde estaba la madre; tal maniobra fue realizada con cuidado para evitar alteraciones en el nido. En los primeros 5 minutos de la prueba, se registró el EEG durante tres conductas basales:

- 1.-La Conducta de *vigilia-quieto* cuando la rata mantiene su cabeza levantada con ojos abiertos y sin ejecutar ningún movimiento
- 2.—La conducta de *marcha* cuando la rata ejecuta locomoción horizontal espontánea.
- 3.- *Acicalamiento de patas delanteras* cuando la madre lame sus patas delanteras.

Después de este período de 5 minutos, la camada se colocó en el extremo opuesto donde se encontraba el nido y se registró la actividad eléctrica cerebral durante las siguientes conductas maternas: acarreo de las crías, lamido ano-genital de las crías, echado y postura de lactancia. Durante la primera media hora se efectuó también un registro conductual con muestreo cada 15 segundos.

En este registro conductual, se determinó la ocurrencia de las siguientes conductas: husmeo, vigilia quieto, trepe, escarbar, marcha, rascado, acicalamiento de patas, acicalamiento de cuerpo y acicalamiento de mamas. Se midió también la latencia de *acarreo* (tiempo desde que se colocaron las crías hasta que la madre acarreo la primera cría), la latencia de *echado* (tiempo desde que se colocaron las crías hasta que la madre se encimó sobre ellas) y la latencia de *lamido ano-genital* (tiempo desde que se colocaron las crías hasta que la madre efectuó el lamido ano-genital de la primera cría).

Las pruebas terminaron después de que la madre efectuó todas las conductas maternas o bien después de máximo una hora. Si alguna conducta maternal no fue presentada por la madre se efectuó un registro más al segundo día del registro inicial.

### ***Registro Electroencefalográfico***

La actividad EEG bilateral del ATV y CPFm fueron continuamente registradas durante las pruebas conductuales mientras se le permitió libre movimiento a la rata madre en la caja de observación. Para ello las salidas de todos los electrodos fueron unidas a un conector giratorio y este a los dispositivos de entrada de un polígrafo Grass modelo 7, del cual una vez amplificadas y filtradas las señales, pasaron a un convertidor analógico digital (modelo PCL-812) el cual sirvió de interfase hacia la microcomputadora, donde se instalaron los programas computacionales elaborados ex profeso (Hernández-González y cols., 1997), para la captura simultánea del EEG en relación con la ocurrencia de las diferentes conductas de la rata.

Un tablero con siete botones fue conectado también al convertidor analógico-digital con el objeto de dar inicio a los períodos de captura de la actividad eléctrica cerebral, específicamente durante la ejecución de las conductas, (marcha, vigilia quieto, acicalamiento de patas, acarreo,

lamido ano-genital, echado y lactancia). Los filtros de EEG se colocaron en 3 a 30Hz y la frecuencia de muestreo para esta señal fue de 256 Hz.

Conforme transcurría la sesión, se capturaron varios segmentos de EEG registrados específicamente durante las situaciones conductuales de interés. Para ello se presionaba el interruptor correspondiente a cada conducta en el tablero con lo cual se iniciaba la captura de segmentos de dos segundos de EEG de las cuatro estructuras, simultáneamente.

Los numerosos segmentos de dos segundos de EEG correspondientes a cada estructura fueron almacenados en archivos correspondientes a las diferentes respuestas conductuales e identificados con un nombre específico. Posteriormente, fuera de línea, se revisaron los diferentes segmentos de actividad eléctrica y se rechazaron aquellos que tenían artificio por movimiento o ruido.

### ***Análisis Electroencefalográfico***

Al menos se incluyeron 10 segmentos de EEG de 1 segundo (y como máximo 20) de cada sujeto y cada situación conductual. Mediante un programa que aplica la Transformada Rápida de Fourier (TFR), se calculó la potencia total entre 4 y 21 Hz de modo que se obtuvo la potencia absoluta y potencia relativa de cada Hz. Posteriormente se aplicó un análisis de componentes principales para determinar cuales frecuencias covariaron juntas, usando la potencia absoluta (PA) de cada Hz, como variables y específicamente durante el estado de vigilia-quieto. Esto nos permitió determinar las bandas en que se dividió el EEG del ATV y CPFm. Se aplicó nuevamente la TRF para obtener los valores de PA y potencia relativa (PR) de cada banda identificada por el análisis de componentes principales y finalmente se aplicó el análisis de correlación (Producto-momento de Pearson) para conocer el grado de semejanza que presentaron las señales EEG del ATV y CPFm izquierda y derecha en cada situación conductual, así como la correlación intrahemisférica entre la CPFm y el ATV, tanto izquierda como derecha.

## ***Histología***

Sé verificó la localización de la punta de los electrodos en las estructuras cerebrales mediante la técnica descrita por Guzmán y cols. (Guzmán Flores et al., 1958). Para ello se administró una dosis letal de pentobarbital y los animales fueron perfundidos por vía intracardiaca con una solución de formol 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 50 micras en un microtomo, se colocaron en portaobjetos para obtener fotografías amplificadas en fresco. 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***

En el presente reporte, el análisis estadístico fue limitado a 4-21Hz, ya que las frecuencias bajas pueden haber estado contaminadas con artificios por movimiento del cable. Para probar la significancia entre situaciones conductuales los valores de PA, PR y de correlación de las diferentes bandas en cada situación conductual fueron sometidas a un ANOVA (Análisis de varianza) de una vía para medidas repetidas. Para propósitos estadísticos los valores de correlación fueron transformadas a valores z de Fisher y los valores de PA a logaritmos. Para probar la significancia entre pares de medidas, la prueba T de Student fue usada. Las diferencias se consideraron significativas cuando se alcanzó un valor de  $p < 0.05$  a dos colas.

## RESULTADOS

La presencia de los electrodos implantados a permanencia en las estructuras subcorticales no dio lugar a trastornos en la ejecución de las respuestas maternas durante las pruebas de conductuales a las que fueron sometidas las ratas madre, las cuales mostraron actos conductuales similares a aquellos de los animales intactos.

En la Fig.4 se muestran fotografías de los cortes coronales del cerebro de la rata donde se observa la trayectoria y la localización de la punta de los electrodos en la CPF y ATV.

### *Conductas Maternales*

Durante la primera prueba conductual 16 de las 18 ratas implantadas mostraron la conducta de echado y 9 de las 18 ratas, mostraron acarreo y lamido anogenital de crías. Las latencias de las conductas maternas realizadas durante la primer día se indican en la tabla 1 .

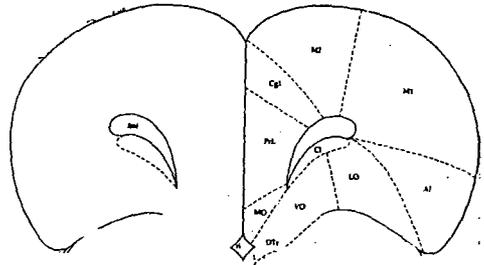
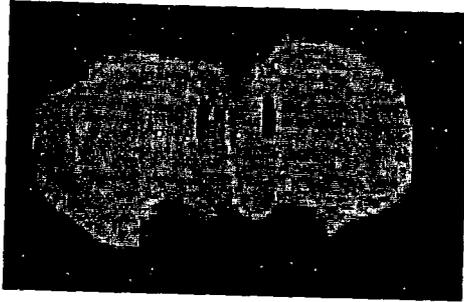
Conducta	Media	± Error estandar	n
Lamido anogenital	681.6	193.2	9
Acarreo	918	264	9
Echado	1104	247.2	16

Tabla 1. Media  $\pm$  ES de la latencia (seg.) para ejecutar cada conducta durante la primera prueba conductual y electroencefalográfica.

Las conductas que más comúnmente realizaron las ratas madre durante la primera media hora del registro de la prueba conductual se muestran en la tabla 2. Aunque otras conductas no maternas (husmeo y vigilia quieto) fueron predominantemente ejecutadas durante la prueba

conductual, la conducta de lactancia y de echado fueron las conductas dirigidas a las crías que se presentaron con una mayor frecuencia de (10.9 y 6.7% respectivamente), mientras que la conducta de lamido anogenital y acarreo de las crías se presentaron con menor frecuencia (1.99 y 1.94% respectivamente).

A



B

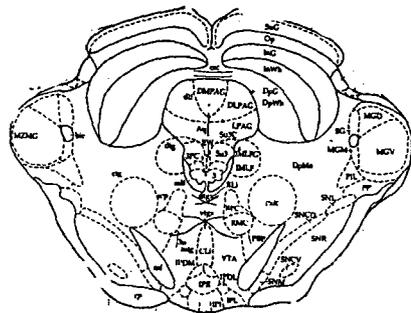
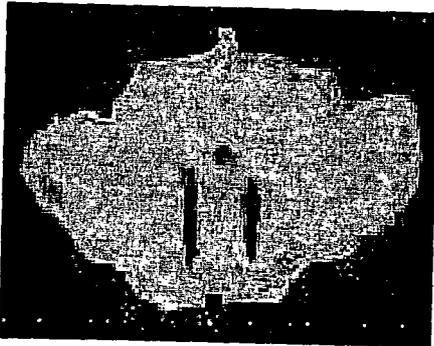


Fig. 4. A la izquierda se muestran cortes coronales del cerebro de una rata en los que se muestra la trayectoria y la localización de la punta de los electrodos que fueron implantados en la CPF(A) y en el ATV(B). A la derecha se observan los esquemas del atlas Paxinos y Watson con los que se puede comparar la ubicación los electrodos, con la ubicación exacta de la punta de los electrodos estas estructuras

Conducta	Media $\pm$ Error estandar (%)
Husmeo	31.037 $\pm$ 4.002
Vigilia Quieto	17.818 $\pm$ 3.003
Lactancia	10.919 $\pm$ 4.769
Trepado	7.997 $\pm$ 3.136
Echado	6.707 $\pm$ 2.339
Escarbar	6.469 $\pm$ 1.390
Marcha	5.127 $\pm$ 1.227
Rascado	3.786 $\pm$ 0.970
Acicalamiento Corporal	3.281 $\pm$ 0.792
Acicalamiento de mamas	2.408 $\pm$ 0.904
Lamido Ano-genital	1.997 $\pm$ 0.595
Acarreo	1.944 $\pm$ 0.805
Acicalamiento de patas	1.342 $\pm$ 0.518

Tabla 2.- Media  $\pm$  ES del porcentaje de ocurrencia de las diferentes conductas ejecutadas por la rata madre durante la primera media hora del primer registro conductual y electroencefalográfico.

### ***Bandas de frecuencia delimitadas por componentes principales.***

El análisis de componentes principales aplicado a la actividad EEG del estado de vigilia quieto dio 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 12-21Hz 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 3).

*Eigenvectors*

<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 3. 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.***

El análisis de varianza de la PA de cada banda mostró diferencias significativas principalmente en el hemisferio izquierdo.

En la CPF izquierda se encontró un incremento significativo en las bandas de 6-7 ( $t=2.92$ ,  $p \leq 0.05$ ,  $n=13$ ), 8-11 ( $t= 2.72$ ,  $p \leq 0.05$ ,  $n=13$ ), y 12 -21Hz ( $t=2.46$ ,  $p \leq 0.05$ ,  $n=13$ ) durante la

conducta de acarreo respecto a la conducta de lamido anogenital, las cuales son conductas maternas motóricamente activas (Fig. 5A).

También en la CPF izquierda, la potencia relativa en la banda de 8-11Hz mostró un incremento significativo durante la conducta de lactancia respecto a la conducta de vigilia quieto ( $t = 2.32$ ,  $p \leq 0.05$ ,  $n=12$ ) (Fig.5B). En la CPF derecha sólo se observó un incremento significativo en la PA de las tres bandas de frecuencia durante la conducta de acarreo respecto al lamido anogenital ( $t=3.49$ ,  $P \leq 0.005$ ,  $n=14$ ) para la banda de 6-7 ( $t=3.85$ ,  $p \leq 0.005$ ,  $n= 14$ ), para la banda de 8-11 y ( $t= 2.76$ ,  $p \leq 0.05$ ,  $n=14$ ) para la banda de 12-21 Hz (Fig. 5C)

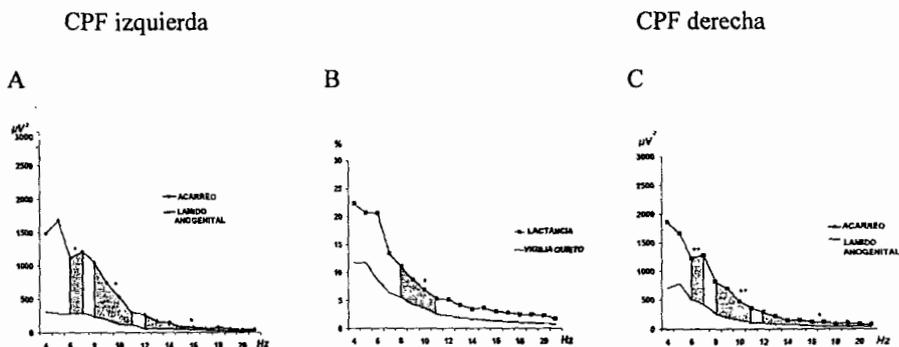


Fig.5. Espectros de Potencia absoluta ( $\mu V^2$ ) y relativa (%) del EEG registrado desde la CPFm izquierda (A, B) Y derecha (C), en los cuales se indican en negro las bandas de frecuencia que mostraron diferencias significativas durante la ejecución de conductas maternas y no maternas. \* $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.005$ .

En el ATV izquierda, se encontraron las siguientes diferencias significativas: en la Potencia Absoluta, se observó un incremento de las tres bandas durante el acicalamiento de patas respecto al lamido anogenital de crías, ( $t=-3.13$ ,  $p \leq 0.005$ ,  $n=13$ ) para la banda de 6-7 ( $t= -3.28$ ,  $p \leq 0.005$ ,  $n=13$ ) para la banda de 8-11 y ( $t=-3.00$ ,  $p \leq 0.05$ ,  $n=13$ ) para la banda de 12-21 Hz (Fig. 6A).

Se encontró un incremento significativo de la potencia relativa en la banda de 8-11Hz durante el lamido anogenital respecto a la conducta de lactancia ( $t=2.56$ ,  $\leq 0.05$ ,  $n=11$ ) (Fig 6B.) La

única diferencia obtenida en el ATV derecha fue un incremento significativo de la PR en la banda de 12-21 Hz durante el acarreo de crías respecto a la conducta basal de marcha ( $t=-3.38$ ,  $p \leq 0.05$ ,  $n=7$ ) (Fig.6C).

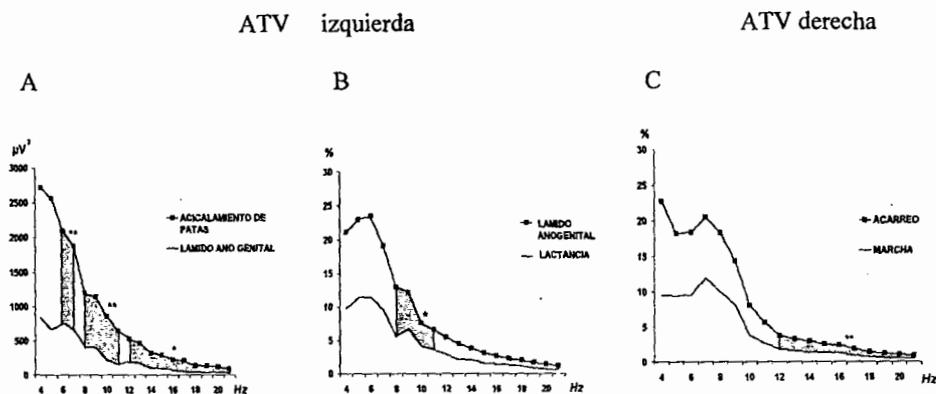


Fig.6 Espectros de potencia absoluta ( $\mu V^2$ ) y relativa (%) del EEG registrado desde el ATV izquierda (A,B) y ATV derecha (C), en las cuales se indican en negro las bandas de frecuencia que mostraron diferencias significativas durante la ejecución de conductas maternas y no maternas. \* $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.005$ .

### Resultados de correlación

En la correlación interhemisférica, (CPFm izquierda- CPFm derecha) el análisis de varianza identificó las principales diferencias significativas entre conductas maternas y no maternas, se encontró un incremento significativo en la correlación de la banda de 12-21 Hz durante la lactancia respecto al acicalamiento de patas, ( $t = -2.66$ ,  $p \leq 0.05$ ,  $n = 11$ ).

En los resultados de correlación interhemisférica entre ATV izquierda y ATV derecha, se encontró lo siguiente:

- En la banda de 12-21 Hz la correlación presentó un incremento durante el echado respecto a la conducta de marcha ( $t=-2.75$ ,  $p \leq 0.05$ ,  $n=10$ ) (Fig. 7A) y,
- un incremento en la banda de 12-21Hz, durante el echado respecto al acicalamiento de patas. ( $t = -2.97$ ,  $p \leq 0.05$ ,  $n=12$ ) (Fig. 7B).

## ATV izquierda – ATV derecha

### Correlación Interhemisférica

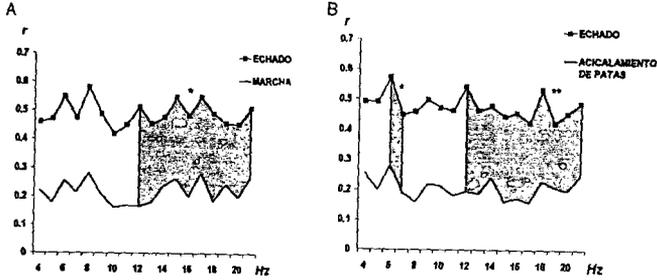


Fig.7 Espectros de correlación (r) entre la actividad EEG del ATV izquierda y derecha. Note los mayores valores de correlación que fueron obtenidos en la banda de 12-21 Hz (área negra) durante el echado respecto a la marcha (A) y (B) al acicalamiento de patas. \* $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.005$ .

En la correlación intrahemisférica, sólo en el hemisferio izquierdo (CPF izquierda-ATV izquierda), se obtuvieron efectos principales entre conductas maternas. La correlación de 8-11Hz, presentó un incremento significativo, durante la conducta de echado, ( $t = 3.501$ ,  $p \leq 0.005$ ,  $n = 12$ ) (Fig. 8A ), y durante la conducta de lactancia, ( $t = -2.73$ ,  $p \leq 0.05$ ,  $n = 8$ ) (Fig. 8B ), respecto a la conducta de acarreo de crías.

### Correlación intrahemisférica CPF izquierda- ATV izquierda

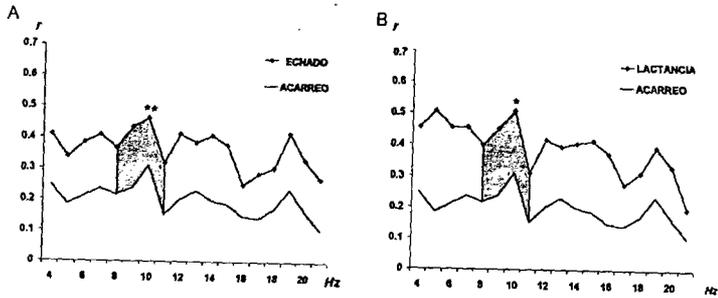


Fig. 8. Espectros de correlación entre la actividad EEG de la CPFm izquierda y ATV izquierda. Note los mayores valores de correlación que fueron obtenidos en la banda de 8-11 Hz (área negra) durante el echado (A) y la conducta de lactancia (B) respecto al acarreo de crías. \* $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.005$ .

## DISCUSION

En el presente trabajo se efectuó el registro simultáneo del EEG de la corteza prefrontal medial y del área tegmental ventral durante la interacción madre-crías de ratas en libre movimiento, lo cual permitió obtener información en esas condiciones acerca del funcionamiento de las estructuras neurales que conforman al sistema dopaminérgico mesoprefrontal, las cuales presentan entre sí conexiones anatómicas y funcionales y que además, se ha sugerido forman parte de un circuito de transición de la motivación a la ejecución de otras conductas motivadas.

El EEG local es un indicador de la actividad de agrupaciones neuronales cuyas corrientes extracelulares asociadas con potenciales sinápticos depolarizantes e hiperpolarizantes se suman para generar los potenciales de campo que lo 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 radialmente a la superficie cortical (Púrpura, 1959; Bullock y Basar 1988; Vanderwolf 1988, 1992).

El EEG cortical de la rata consiste de tres tipos principales de actividad: actividad rápida de voltaje bajo (ARVB) que va de 10-50 hz. y que tiene una amplitud de 0.2 a 0.5 mV; ondas rítmicas que incluyen "Husos de sueño" (10 a 16 Hz.) así como grupos de ondas en forma de huso (6 a 10 Hz) que tienen amplitudes de 1 a 2 mV; y ondas lentas irregulares con frecuencias de 2 a 6 Hz y una amplitud de 1 a 2 mV (Vanderwolf, 1988).

En la mayoría de los estudios de EEG cortical se ha efectuado un análisis visual directo de los registros poligráficos del EEG, considerando las bandas de frecuencias que predominan en una situación conductual específica (Komisaruk y cols, 1967; Vanderwolf 1969; Kurtz y Adler, 1973, Bland y Whishaw 1976). Menos aún se conoce acerca del EEG local específico de ciertas

estructuras neurales. El análisis cuantitativo del espectro de potencia del EEG total se ha realizado en unos cuantos estudios (Iwata y Mikuni, 1980; Corsi-Cabrera y cols, 1994; Steriade y cols, 1996) principalmente en relación a los estados sueño-vigilia, por lo que los resultados de nuestro estudio no son fácilmente comparables.

El análisis espectral del EEG proporciona los valores de PA y PR para cada banda de frecuencia. 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.

En este trabajo, la actividad EEG de la CPF y del ATV fue analizada mediante la transformada rápida de Fourier para obtener los valores de PA y PR por cada Hz y posteriormente, se aplicó a estos parámetros un análisis de componentes principales para identificar las bandas de frecuencia en que se distribuyen tales frecuencias específicamente en la CPFm y ATV de la rata madre.

Así, este trabajo constituye un intento por describir la interacción dinámica funcional entre la CPF y el ATV durante la ejecución de una conducta motivada, como lo es la conducta maternal.

La mayor parte de las ratas implantadas mostraron conductas características del cuidado maternal durante el registro electroencefalográfico. Las conductas dirigidas a las crías principalmente ejecutadas durante la primera media hora de las primera prueba conductual fueron las conductas motóricamente inactivas de echado y lactancia. Estos hechos son consistentes con aquellos de Stern (1990) que reportó una mayor duración de estas conductas inactivas en ratas lactantes hacia crías vivas en una prueba conductual de 15 minutos.

Por otro lado, muy pocos estudios han reportado las latencias de acarreo, echado y lamido anogenital durante pruebas espontáneas de conducta maternal. Una latencia de acarreo promedio mayor a 20 min. fue reportada por Brewster y León (1980) después de que el sitio de nido fue

alterado y una latencia de echado promedio entre 7 y 10 minutos fue reportada por Stern (1990) en madres con una camada de 8 crías.

Así, es probable que la alta latencia de acarreo así como de las otras conductas que fueron obtenidas en este estudio, pueda deberse a la alteración del sitio de nido debido a que antes de la medición transcurrieron de 5 a 10 min. sin crías durante los cuales se registraron las conductas basales, tiempo que fue suficiente para que el sitio de nido fuera alterado ya sea por la misma rata o por manipulación accidental de experimentador. Otra posible explicación es que aunque en este registro se tuvo cuidado de no alterar a las ratas madres, es probable que por la continua manipulación de conectar a la rata y evitar que se enredara el cable, la madre presentara un ligero estado de estrés que ocasionó que estas conductas maternas se presentaran más tardíamente.

La aplicación del análisis de componentes principales sobre la actividad 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 (Durán 2000, Corsi 2001). En ambos estudios 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 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 14 Hz 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 EEG hipocámpica 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 EEG hipocámpica pueden ser registrados sobre la corteza cerebral (Yamaguchi y cols, 1967) y sobre estructuras subcorticales como el ATV (Lemoal y Cardo, 1975) por medio de un mecanismo de conducción en volumen.

Durante el acarreo de crías la PA de la banda de 6-7 y 8-11 Hz fue incrementada respecto al lamido de crías tanto en la CPF izquierda y derecha, lo cual coincide con las observaciones de Vanderwolf de que estas frecuencias aparecen en relación a movimientos voluntarios. Aunque en cada una de estas conductas se ejecutan actos motores específicos, estas diferencias EEG indican una diferente funcionalidad cerebral durante la ejecución de estas conductas maternas. Además, un importante incremento fue también obtenido en la PA de las frecuencias rápidas (12-21 Hz), indicando que durante la ejecución del acarreo de crías, los sujetos también presentaron un incremento en la actividad cerebral rápida que podría ser resultado de su estado activado. El acarreo y el lamido de crías son conductas maternas motóricamente activas. Ambas son bloqueadas o alteradas por el daño bilateral al APOm o sus conexiones, o por uno de varios sitios interconectados con el APOm, por ejemplo, el ATV, la habénula lateral y el núcleo accumbens. Existe un circuito dopaminérgico (ATV-habénula lateral-núcleo accumbens) que afecta el acarreo, consonante con la inhibición del acarreo después del tratamiento sistémico con haloperidol. Además, se ha reportado que hay una liberación de DA en el núcleo accumbens durante el despliegue de conductas

maternales activas y la microinfusión en el núcleo accumbens de cic-flupentixol, un antagonista DA, bloquea el acarreo y reduce la duración de lamido anogenital de las crías. Entonces, es probable que los diferentes cambios EEG en la CPF durante el acarreo y lamido de crías estén asociados con la liberación de DA en esta área cortical desde el ATV.

El hecho de que solo la PR de la banda de 8-11 Hz muestre un cambio significativo durante la postura de lactancia respecto al estado basal de vigilia-quieto en la CPF izquierda coincide con reportes previos en los que se ha encontrado que durante la eyección de leche, las ratas madres presentan un EEG cortical desincronizado con ondas de amplitud baja (50-100  $\mu$ V) y frecuencia alta (> 5 Hz).

En el ATV izquierda se encontraron las principales diferencias entre conductas maternas y no maternas. El acicalamiento de patas es un movimiento voluntario común con actos motores equivalentes a aquellos del lamido anogenital de crías. Igualmente, el acarreo de crías es una conducta que involucra actos motores de marcha. El hecho de que la PA de las tres bandas fuera incrementada durante el acicalamiento de patas respecto al lamido anogenital de crías, y de que la PR de la banda de 12-21 Hz durante el acarreo de crías fuera mayor que durante la condición basal de marcha, indican que el EEG del ATV izquierda mostró cambios característicos durante tareas conductuales con actos motores similares, pero con diferente tipo de motivación controlando la actividad del animal. Las cuatro conductas involucran un estado de alertamiento y componentes voluntarios similares, por lo tanto, estas diferencias EEG no fueron resultado del movimiento. Así, estos resultados muestran que el EEG del ATV fue más sensible a las diferencias sutiles de conductas maternas y no maternas con actos motores similares, lo cual sugiere un procesamiento neural diferente con respecto a los actos motores maternas y no maternas.

A diferencia de la CPF medial izquierda, en el ATV izquierda se encontró una PR baja de la banda de 8-11 Hz durante la lactancia respecto al lamido de crías; la razón de por qué la PR de esta banda fue incrementada en la CPF y disminuida en el ATV durante la lactancia no es clara, sin

embargo, es probable que estos cambios EEG en ambas estructuras estén asociados con la liberación menor de DA desde el ATV y por lo tanto concentración menor de DA en la CPF, una disminución en los niveles de DA del estriado ventral ha sido reportada en relación a la ejecución de conductas maternas motóricamente inactivas en ratas.

Los valores de correlación Inter- e Intrahemisférica entre la CPF y el ATV se consideran como indicadores de la fuerza de las conexiones directas dentro del sistema dopaminérgico mesoprefrontal. En este trabajo, el término “conexión directa” se entiende como la conexión funcional entre dos estructuras, fundamentando la sincronización de la actividad en una o varias frecuencias determinadas.

Los valores altos de correlación obtenidos para cada banda y situación conductual nos indican que las señales registradas fueron altamente correlacionadas. Así, uno puede suponer que las estructuras individuales que fueron registradas no solo están relacionadas anatómicamente sino también funcionalmente, lo cual está de acuerdo con numerosos estudios.

Al igual que los resultados de PA y PR en el ATV, los valores de correlación interhemisférica entre ATV izquierda y derecha mostraron cambios principales entre conductas maternas y no maternas. Durante una conducta maternal sin movimientos como el echado, la correlación de la banda de 12-21 Hz fue mayor que durante el estado basal vigilia-quieto y que durante la conducta no maternal de acicalamiento de patas. Estas diferencias en correlación no fueron resultado de artificios debido a que este parámetro EEG no es afectado por el movimiento (Guevara y Corsi-Cabrera, 1996) y por tanto, es válida la comparación entre conductas con y sin ejecución motora. Durante la conducta de echado, aunque la rata madre muestra un estado inactivo, la rata está recibiendo información sensorial de forma continua por parte de las crías (sobre todo a nivel de la región ventral, ya que las crías buscan poder unirse a los pezones de la madre) y es probable que esta actividad rápida se relacione con este procesamiento sensorial en el cual el ATV de ambos hemisferios está funcionando sincrónicamente, de ahí la correlación alta de EEG. El

grado de correlación entre dos regiones neurales indica el grado de similitud entre la actividad EEG de ambos sitios (Shaw, 1984), lo cual a su vez es el fundamento de los estados funcionales de las redes neuronales (López da Silva, 1991). Una correlación baja refleja una mayor diferenciación funcional y viceversa, una correlación mayor refleja una forma de funcionamiento más homogéneo.

Estos resultados muestran que durante conductas motóricamente activas (como la marcha y el acicalamiento de patas) el funcionamiento del ATV de ambos hemisferios es más independiente, lo cual probablemente refleja el procesamiento motor que ocurre en esta estructura y que requiere niveles adecuados de DA para activar estructuras estriatales involucradas en el control motor, mientras que durante la conducta quiescente de echado, el funcionamiento similar representado por valores altos de correlación entre las ATV's podría estar asociado con los niveles menores de DA que se ha reportado se relacionan con estas conductas maternas inactivas y consumatorias. (Hansen 1993; Hansen, 1994; Stern y Taylor 1991).

Por otro lado, la correlación intrahemisférica entre la CPF izquierda y el ATV izquierda mostró los principales cambios entre conductas maternas. Durante los actos maternos consumatorios que incluyen inactividad motora (echado y lactancia) la fuerza de las conexiones entre las estructuras se incrementó en la banda de 8-11 Hz con respecto a la conducta maternal de acarreo. La disociación EEG entre conductas maternas activas e inactivas resulta probablemente de la dependencia de las conductas promaternas o apetitivas (como el acarreo, el lamido anogenital y la construcción de nido) de niveles adecuados de DA; no así los prolongados periodos de echado y lactancia, que se manifiestan aún con bajos niveles de DA.

Nuestros resultados EEG coinciden con aquellos en los cuales se ha demostrado que el reflejo de eyeción de leche en la rata sólo ocurre en presencia de un patrón EEG desincronizado en la corteza frontal (Lincoln y cols., 1980), caracterizado por ondas de amplitud baja (50-100  $\mu$ V) y frecuencia alta ( $> 5$  Hz). Una actividad EEG cortical lenta y con amplitud alta (6-10 Hz, 100-150

$\mu\text{V}$ ) característica de un estado de relajación también ha sido reportado en mujeres lactantes durante el amamantamiento de su bebé (Cervantes, Ruelas y Alcala 1992). Así, es probable que la banda de 8-11 Hz se relacione con los estímulos sensoriales óptimos que son proporcionados por las crías y que son requeridos para la eyección de leche (Stern y Jonson, 1990).

Un resultado interesante es la baja correlación intrahemisférica entre la CPF y ATV del hemisferio izquierdo que se presentó durante el acarreo de crías respecto a la conducta de lactancia y echado. Considerando que la función de la corteza prefrontal ha sido especialmente relacionada con la ejecución de conductas que presentan una secuencia temporal y espacial bien organizada (Kolb, 1984), estos resultados muestran que el funcionamiento de la CPF durante el acarreo es muy independiente de aquel del ATV. No así durante el echado y la lactancia, durante las cuales el funcionamiento de ambas estructuras se sincronizó, como fue evidenciado por la mayor correlación. Numerosos estudios han propuesto un importante papel del sistema DA mesoprefrontal en la modulación de estados afectivos y emocionales. Es probable que la rata madre durante las conductas maternas consumatorias de echado y lactancia experimente un mayor estado afectivo o emocional, de ahí que se podría pensar que la mayor semejanza en la funcionalidad de ambas estructuras unilaterales se relacione con este mayor estado afectivo o emocional.

Los resultados de correlación intrahemisférica de las diferentes bandas muestran que solo en el hemisferio izquierdo se encontraron diferencias significativas entre conductas maternas y no maternas. Por mucho tiempo se había considerado a la lateralización cerebral como una característica única de la especie humana, asociada con procesos de lenguaje y manualidad. En los últimos años, sin embargo, un gran cuerpo de evidencia se ha ido acumulando donde se muestra que los animales también tienen lateralización de sus funciones cerebrales. En ratas se ha demostrado una dominancia del hemisferio izquierdo en la producción y/o percepción de las vocalizaciones específicas de la especie y una mayor participación del hemisferio derecho en el reconocimiento individual de familiares conespecíficos. El hemisferio derecho también está selectivamente

involucrado en la producción de expresiones faciales y respuestas novedosas. Finalmente, el hemisferio derecho está más involucrado en el procesamiento espacial tanto de humanos, ratas y aves. En ratas se ha reportado una mayor asimetría funcional y mayor acoplamiento interhemisférico de la corteza parietal, además de una mayor potencia absoluta en la corteza parietal derecha de ratas macho, pero no así en las hembras.

La lactancia es un fenómeno neuroendocrino y conductual complejo que incluye respuestas emocionales provocadas por estímulos que surgen de la interacción madre-críos, involucrando probablemente experiencias emocionales placenteras implícitas en la actividad consumatoria de la lactancia (Fleming y Corte, 1988; Stern, 1986). Estudios en humanos sugieren que la actividad eléctrica asimétrica de regiones cerebrales frontales se asocia con diferentes estados emocionales (Kalin, Larssen, Shelton y Davison, 1998). Por ejemplo, individuos con una alta activación de la región prefrontal derecha reportan más estados emocionales negativos (Tomerken, Davidson, Wheeler y Doss, 1992) y un mayor incremento en estados negativos en respuesta a estímulos aversivos o dañinos, comparados con sujetos que muestran mayor activación prefrontal izquierda. Igualmente en monos, Kalin en 1998 mostró que los animales con una alta actividad frontal derecha presentan mayores niveles de cortisol y respuestas de defensa más intensas, indicadoras de miedo y ansiedad. Además, en ratas también se ha reportado un papel más especializado de los mecanismos corticales derechos en la integración de las respuestas emocionales y fisiológicas a situaciones estresantes (Sullivan y Grattan, 1998).

La proyección dopaminérgica mesocortical es activada durante situaciones de estrés (Deutan and Roth, 1990; Sullivan y Grattan, 1998) y juega un papel importante en facilitar las conductas de enfrentamiento y protección contra patologías relacionadas al estrés (Carlson, et al, 1993; Sullivan y Szechtman, 1995), probablemente por amortiguar la actividad de las neuronas de salida de la corteza prefrontal medial. Sin embargo, estudios recientes han revelado numerosas asimetrías hemisféricas en la proyección DA mesocortical tanto en condiciones basales como en respuesta al

estrés (Carlson, Fitzgerald, S  ller y Glick, 1993; Sullivan, Talangbajan Einat y Szechtman, 1998; Sullivan y Grattan, 1998)

El hecho de que los más altos valores de correlación sólo se encontraron en el hemisferio izquierdo entre las estructuras que conforman al sistema dopaminérgico mesoprefrontal durante las conductas maternas motóricamente inactivas, podría relacionarse con la posible experiencia emocional placentera que experimenta la rata madre durante la lactancia, como ha sido sugerido en otros estudios (Fleming y Cortes 1998; Stern 1986; Cervantes et al, 1992 McIntodh, Borfield and Thomas, 1984).

Así, estos resultados en su conjunto muestran la participación de las estructuras que conforman al sistema DA mesoprefrontal en la modulación de la conducta maternal de la rata. La diferente interacción funcional entre la CPF y el ATV durante los diferentes actos maternas, podría estar relacionada con la diferente sensibilidad de las conductas maternas a los niveles dopaminérgicos y por lo tanto, al diferente funcionamiento del sistema dopaminérgico mesoprefrontal, como ha sido mostrado en otros estudios conductuales y farmacológicos.

En conclusión, aunque no es posible a partir de los datos del presente estudio entender cómo ocurre la modulación DA funcional entre la CPF y el ATV durante la conducta maternal de la rata, es claro que las estructuras cerebrales registradas presentan cambios funcionales en una relación temporal precisa con ciertas conductas indicadoras de motivación y de ejecución maternal, lo que sugiere la participación simultánea de estas estructuras cerebrales en el control de los aspectos motores y afectivos de la conducta maternal en la rata hembra.

## CONCLUSIONES

1. El registro y análisis simultáneo del EEG de la CPF y del ATV específicamente durante la ejecución de los actos maternos permite estudiar los cambios que ocurren en la actividad eléctrica cerebral en relación temporal precisa con la conducta materno de ratas madre en libre movimiento.
2. Los cambios EEG característicos que se presentaron en relación a conductas maternos y no maternos con un patrón motor similar, ponen de manifiesto que el procesamiento cerebral que ocurre en relación a estas conductas es diferente, probablemente por la motivación diferente que presentan los sujetos ante la ejecución de tales conductas.
3. Se encontraron diferencias EEG importantes entre conductas maternos motóricamente activas (como el acarreo y el lamido anogenital de crías) y motóricamente inactivas (echado y lactancia), lo cual probablemente se relaciona con los diferentes niveles de DA que son requeridos para la ejecución de estas conductas.
4. Durante las conductas maternos consumatorias de echado y lactancia, el funcionamiento de la CPF y ATV izquierda fue similar, esto es, la correlación intrahemisférica izquierda mostró valores altos.
5. Con estos resultados, mostramos que la actividad EEG es un indicador confiable de la funcionalidad cerebral ante los sutiles cambios conductuales de la respuesta materno de la rata.
6. Estos datos sugieren que la CPF y el ATV forman parte de un circuito neural que modula la integración sensorial y motora que resulta en la manifestación de la conducta materno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso J., Castellanos, M. A. Rodríguez M., (1991). Behavioral lateralization in rats: Prenatal stress effects on sex differences. *Brain Res.*, **539**,45-50.
2. Araxe L. M., Vanderwolf C.H. (1992). Hippocampal electrical activity in the female rat. The estrous cycle, copulation, parturition, and retrieval. *Science*, **50**,105-113.
3. Bland B.H. and Wishaw I. Q. (1976). Generators and topography of hippocampal theta (RSA) in the anesthetized and freely moving rat. *Brain Res.*, **118**, 259-280.
4. Bland H. B., Seto M. G. Rowntree, C. I. (1983). The relation of multiple hippocampal theta cell discharge rates to slow wave theta frequency. *Physiol. Behav.*, **31**,111-117.
5. Bland H. B. (1986) The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. *Progr. Neurobiol.*, **26**, 1-54.
6. Borbély, A., Tobler I., Hanagasioglu, M. (1984). Effect of sleep deprivation on sleep and EEG power spectra in the rat. *Behav. Res.*, **14**, 171-182.
7. Bouyer, J.J., Montaron, M. F., Roueul, A. (1981) Fast frontoparietal rhythms during combined focused attentive behavior and thalamic localization. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **51**, 244-252.
8. Brewster, O. J., Leon M. (1980). Relocation of the site of mother-young contact: Maternal transport behavior in Norway rats. *Comp. Physiol Psychol.*, **94**, 69-79.
9. Bridges (1990). Endocrine regulation of parental behavior in rodents. In: N. A. Krasnegor and R. S. Bridges (Eds.) Mammalian parenting: Biochi., Neurob., and behavioral determinants pp. 93-117, New York, Oxford University Press.
10. Bullock T.H. and Basar E. (1988). Comparison of ongoing compound field potentials in the brains of invertebrates and vertebrates. *Brain Res Rev.*, **13**: 57-75.
11. Beach F.A, Zitrin A. and Jaynes J. (1956). Neural mediation of mating in male cats. I Effects of unilateral and bilateral removal of the neocortex. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **49**, 321-327.
12. Carlson J. N., Fitzgerald L.W., Keller R.W., Glick S. D. (1993). Lateralized changes in prefrontal cortical dopamine activity induced by controllable and uncontrollable stress in the rat. *Brain Res.*, **630**,178-187.
13. Castellano M. A., Díaz-Palarea, M. D. Rodríguez., Barroso J. (1987). Lateralization in male rats and dopaminergic system: Evidence of right side population bias. *Physiol. Behav.*, **40**, 607-612.

14. Cervantes M., De la Torre L, Beyer C. (1975). Analysis of various factors involved in EEG Synchronization during milk dinking in the cat. *Brain Res.*, **91**,89-98.
15. Cervantes M., Ruelas R., Alcalá V. (1992). EEG Signs of "Relaxation Behavior" During Breast Feeding in a Nursing Woman. *Arch. Med. Res.*, **23**, 123-127.
16. Corsi C. M., Guevara M.A., Arce C., Ramos J. (1996). Inter and intrahemispheric EEG Correlation as a function of sep cycles. *Science*, **20**, 387-405.
17. 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.
18. Corsi C. M., Ponce de León M, Juárez J., Ramos J. (1994). Effects of paradoxical sleep deprivation and stress on the waking EEGof the rat. *Physiol. Behav.*, **55**,1021-1027.
19. Crowne D. P., Novotny M. F., Mier S. E., Vitols R. W. (1992). Spatial deficits and their lateralization following unilateral parietal cortex lesions in the rat. *Behav. Neurosc.*, **106**,808-819.
20. Deutan, A. Y., Roth, R. H. (1990). The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system. In H. B. M. Uylings, C. G. Van Eden, J. P. C. De Bruin, M. A. Corner, and M. G. P. Feenstra (Eds.), *The prefrontal cortex: Its structure, function and pathology* pp. 367-403. *Prog. Brain Res.*, Vol. 85. Elsevier, Amsterdam.
21. Díaz-Palarea, M. D., González, M. C., and Rodríguez, M. (1987). Behavioral lateralization in the T-maze and monoaminergic brain asymmetries. *Physiol. Behav.*, **40**, 785-789.
22. Durán, P. (2000). Correlación de la actividad hipocámpica y del electrocorticograma en ratas malnutridas. Tesis Doctoral, Universidad Nacional Autónoma de México.
23. Fahrbach, S. E. and Pfaff, D. W. (1982). Hormonal and neural mechanisms underlying maternal behavior in the rat. In D.W. Pfaff (Ed.), *The Physiological mechanisms of motivation* pp. 253-285. Springer-Verlag, New York.
24. Elwood, R. W. (1983). Parental care in rodents. In parental behavior of rodents. B y R. W. Elwood Ed., John Wiley y Sons, Chichester. 235-257.
25. Felicio. L. F. Mann . P. E. and Bridges R. S. (1991). Intracerebroventricular cholecystokinin infusions block beta-endorphin-induced disruption of maternal behavior. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **39**, 201-204.
26. Fleischer S. and Slotnick. B. M. (1978). Disruption of maternal behavior in rats with lesions of the septal area. *Physiol. Behav.* **21**, 189-200
27. Fleming A. S., Day H. Danton. (1999). Understanding maternal behavior: analyses of behavior, c-Fos expression and calmodulin binding proteins in the medial preiptic area and

other areas of the rat brain, en Handbook of Molecular-Genetic techniques for Brain and Behavior Research (techniques in the Behavioral and Neural Sciences, Vol.13) Eds. Crusio E. W. and Gerlai R. T. C. 4.10: 722-737.

28. Fleming, A. S., Vaccarino, F., Luebke C. (1980). Amygdaloid inhibition of maternal behavior in the nullipareus female rat. *Physiol. Behav.*, **25**,731-743.
29. Fleming A. S., Luebke C. (1981). Timidity Prevents the virgin female rat from being a good mother: emotionality differences between nulliparous and parturient females. *Physiol. Behav.*, **27**, 863-868.
30. Fleming, A. S., and Corter, C. (1988). Factors influencing maternal responsiveness in humans. Usefulness of an animal model. *Psychoneuroendocrinology* **13**, 189.
31. Fleming, A. S., Cheung, U. S., Myhal, N. and Kessler, Z. (1989). Effects of maternal hormones on "timidity" and attraction to pup-related odors in females. *Physiol. Behav.*, **46**, 449-453.
32. Fleming, A. S., Korsmit, M., and Deller, M. (1994). Rat pups are potent reinforcers to the maternal behavior animal: effects of experience, parity, hormones, and dopamine function. *Psychobiology*, **22**, 44-53.
33. Fleming, A. S. and 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. Neurosci.*, **110**, 567-582.
34. Gaffori O., Moal M. (1979). Disruption of Maternal Behavior and Appearance of Cannibalism After Ventral Mesencephalic Tegmentum Lesions. *Physiol. Behav.*, **23**, 317-323.
35. Giordano, A.L. Siegel, H. I. And Rosenblantt, J.S. (1991). Nuclear Estrogen receptor binding in microdissected brain regions of female rats during pregnancy: Implications maternal and sexual behavior. *Physiol. Behav.*, **25**, 1263-1267.
36. Giordano, A. L. Jonson , A. E. and Rosenblatt J. S. (1990). Haloperidol-induced disruption of retrieval behavior and reversal with apomorphine in lactating rats. *Physiol. Behav.*, **48**, 211-214.
37. Gintzler R. (1980). Endorphine-mediated increases in pain threshold during pregnancy *Science* **210**, 193-195.
38. Gómora P., Carmona C., Domínguez G. , Beyer C. y Rosenblatt J. (1999). La activación de los receptores GABA-B del área preoptica medial pero no de los GABA-A previene la conducta materna en la rata virgen . Memorias del XLII Congreso Nacional de ciencias Fisiológicas.
39. Gómora P., Carmona C., Domínguez G. Beyer C. y Rosenblatt J. (2000). Inhibición de la Respuesta materna (RM) a los críos por la activación de los receptores GABA-B del área

40. Guevara, M. A., and Corsi-Cabrera, M. (1996). EEG coherence or EEG correlation?. *Int. J. Psychophysiol.*, **679**, 1-9.
41. Guilford, J. P., and Fruchter, B. (1984). *Estadística aplicada a la psicología y a la educación*. Mc Graw-Hill, México.
42. Guzmán-Flores, C., Alcaraz, M., and Fernández-Guardiola, A., (1958). Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Bol. Estud. Med. Biol.*, **16**, 29-31.
43. Hansen S., Harthorn C., Wallin E. Lofberg L, Svensson K. (1991). The effects of 6 OHDA-induced dopamine depletion in the ventral or dorsal striatum on maternal and sexual behavior in the female rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **39**, 71-76
44. Hansen, S. (1994). Maternal behavior of female rats with 6-OHDA lesions in the ventral striatum: Characterization of the pup retrieval deficit. *Physiol. Behav.*, **55**, 615-620.
45. Iwata N., Mikuni N. (1980) EEG changes in the conscious rat during immobility induced by psychological states. *Psychopharmacology*, **71**, 117-122.
46. Insel T. R. (1990). Regional changes in brain oxytocin receptors post-partum. Time-course and relationship to maternal behavior. *J. Neuroendocrinol.*, **2**, 539-545.
47. Johnson M.H., y Everitt B. J. (1995). Lactation and Maternal Behavior. Essential Reproduction. *Science*, **27**, 217-232.
48. Kalin, N. H., Larson, C., Shelton, S. E., and Davidson, R. J. (1998). Asymmetric frontal brain activity, cortisol, and behavior associated with fearful temperament in Rhesus monkeys. *Behav. Neurosci.*, **112**: 286-292.
49. Kinsley CH., Bridges R.S. (1988). Prolactin modulation of maternal behavior displayed by juvenile rats. *Horm Behavior.*, **22**. 49-65.
50. Komisaruk B., Macdonald P.G., Whitmoyer D., Sawyer C.H. (1967). Effects of progesterone and sensory stimulation on EEG and neuronal activity in the rat. *Exp. Neurol.*, **19**, 494-507.
51. Kramis R, Vanderwolf C.H., Bland B.H. (1975). Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: Relations to behavior and effects of atropine, diethyl ether, urethane, and pentobarbital. *Expl. Neurol.*, **49**, 58-85.
52. Korzeniewska A., Kasicki S., Zagrodzka J. (1997). Electrophysiological of the limbic-moto interactions in various behavioral states in rats. *Behav. Brain Res.*, **87**, 69-83.
53. Kurtz R.G. and Adler N. T. (1973). Electroencephalological correlates of copulatory behavior in the male rat. *J. Comp. Psychol.*, **84**, 225-239.

54. Lehrman S.D. (2000). Parental Behavior in Mammals en: Nelson J. Randy edit. An Introduction to Behavioral Endocrinology, Sinauer Associates. 353-393.
55. Lincoln, D. W., Hentzen, K., Hin, T., van der Schoot, T., Clarke, G., and Summerlee, A. J. S. (1980). Sleep: A prerequisite for reflex milk ejection in the rat. *Exp. Brain Res.* **38**, 151-162.
56. Lopes da Silva F.H. (1991). Neural Mecanismos Underlying Brain Waves from Neural Membranes to Networks. *Electroenceph Clin Neurophysiol.*, **79**,81-93.
57. MacDonal, G. J., Rothchild, D.W. (1984). Adrenal and placental steroid secretion during pregnancy in the rat. *Endocrinology*, **114**, 2068-2073.
58. Mann P.E., Kinsley C. H., Bridges R. S. (1991). Opioid receptor subtype involvement in maternal behavior in lactating rats. *Neuroendocrinol*, **53**, 487-492.
59. Mann P. E. and Bridges R. S. (1992). Neural and endocrine sensitivities to opioids decline as a function of multiparity in rats. *Brain Res.*, **580**, 241-248.
60. Mann, P. E, Felicio L. F., Bridges, R. S. (1995). Investigation in to the role of cholecystokinin (CCK) in the induction and maintnance of maternal behavior in rats. *Horm. Behav.*, **29**, 392-406.
61. Hernandez G. M. (1996). Actividad Electrica del Area Tegmental Ventral y de la región locomotora mesencéflica durante la conducta copulatoria de la rata macho. Tesis doctoral.
62. Hernández-González, M., Guevara, M. A., Cervantes, M., Morali, G., and Corsi-Cabrera, M. (1998). Characteristic frequency bands of the cortico-frontal EEG during the sexual interaction of the male rat as a result of factorial análisis. *J. Physiol. (Paris)* **92**, 43-50.
63. Numan M. (1994). Maternal Behavior, En: Knobil, E.M. y Neill, J. Eds. The Physiology of Reproduction. Raven Press, Ltd., New Yord. 2:1569-1645.
64. Numan M. y Smith H. G. (1979). Maternal Behavior in rats. Evidence for the involvement of prooptic projections to the ventral tegmental area. *Behav. Neurosci.*, **98**,712-727.
65. Numan, M. (1978). Progesterone inhibition of maternal behavior in the rat. *Horm. Behav.*, **11**,209-231.
66. Paxinos, G., and Watson, C. (1997). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, New York.
67. Pedersen P. E., Blas E. M. Olfactory control over sucking in albino rats. "Develoment of perception: Psychobiological Perspective". R. N. Aslin, J.R. Albert, and M. R. Pedersen Eds. New York; Academic Press. 1:359-366.
68. Pedersen C. A., Caldwell J. D., Evans D. L. (1991). Corticotropin-releasing hormone inhibits maternal behavior and induces pup-killing. *Science*, **48**, 1537-1546.

69. Pedersen C. A. and Prange A. J. (1979). Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **76**, 6661-6665.
70. Purpura D.P. (1959). Nature of electrocortical potentials and synaptic organization in cerebral and cerebellar cortex. *Int. Rev. Neurobiol.*, **1**, 47-163.
71. Ralls Katherine. (1967). Auditory sensitivity in mice: *Peromyscus* and *Mus Musculos*. *Animal. Behav.*, **15**, 123-128
72. Ramos J., Arce C., Del Portillo Y., Amézcuca C., Guevara M.A., Corsi M. (1997) Alteraciones Electroencefalograficas producidas por el llanto y la lactancia en madres primerizas. Memorias XL Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.
73. Rosenblatt J. S., Siegel H.L., Mayer A.D. (1977). Progresses in the study of maternal behavior in the rat: Hormonal, nonhormonal, sensory, and developmental aspects. *Advances in the study of behavior*. J. S. Rosenblatt, R. A. Hinde, G. C. Beer, & M. C. Busnel Eds. New Yorks. Academic Press. **10**, 225-298.
74. Rosenblatt, J.S., Mayer, A. D. y Siegel, H. I. (1985). Maternal behavior among the nonprimate mammals. En: *Handbook of Behavioural Neurobiology, Reproduction*. N. Adler, D. Pfaff, and R. W. Goy. Eds. Plenum Press, New York **7**: 229-298.
75. Rosenblatt, J. S., (1965). Non hormonal basis of maternal behavior in the rat. *Science*, **156**, 1512-1513.
76. Sainsbury R.S. (1970) Hippocampal activity during natural behavior in the guinea pig. *Physiol. Behav.*, **5**, 317-324.
77. Sainsbury R.S., Montoya C.P. (1984). The relationship between type 2 theta and behavior. *Physiol. Behav.*, **33**, 621-626.
78. Shaw J.C. (1984) Correlation and Coherence Analysis of the EEG: a Tutorial Review. *Int. J. Psychophysiol.*, **1**, 255-66.
79. Siegel H.I., Rosenblatt J.S. (1975). Hormonal basis of hyperrectomy induced maternal behavior during pregnancy in the rat. *Horm. Behav.*, **6**, 211-222.
80. Siegel, H.I. and Rosenblatt, J.S. (1978). Duration of estrogen stimulation and progesterone inhibition maternal behavior in pregnancy terminated rats. *Horm Behav.*, **11**, 12-19.
81. Stern, J.M., (1986). Licking, touching and suckling: contact stimulation and maternal psychobiology in rats and women. *Ann. NY Acad. Sci.* **474**, 95
82. Stern, J. M., and Taylor, L. A. (1989). Dopaminergic effects on maternal retrieval and milk ejection in lactating rats. *Soc. Neurosci.* **15**, 1158.
83. Stern J. M., Johnson S. K. (1990). Ventral somatosensory determinants of nursing behavior in Norway rats. Effects of variations in the quality and quantity of pup stimuli. *Physiol. Behav.*, **47**, 993-1011.

84. Stern, J. M., and Taylor, L. A. (1991). Haloperidol inhibits maternal retrieval and licking but enhances nursing behavior and litter weight gains in lactating rats. *J. Neuroendocrinol.* **3**, 591-596.
85. Stern M. J. (1999). Maternal motivation of lactating rats is disrupted by low dosages of haloperidol. *Behav. Brain Res.*, **99**,231-239.
86. Stern M. J. (1996). Somatosensation and Maternal Care in Norway Rats en: Rosenblatt J. S., Snowdon Ch. T., edits., Parental Care, Academic Press. Part 2 243-288.
87. Steriade M., Contreras D. (1996). Synchronization of fast (30-40Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *J. Neurosci.*, **16**,392-417.
88. Stamm, J. S. (1955). The function of the median cerebral cortex in maternal behavior in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **48**, 347-356.
89. Sullivan R.M., Talangbayan, H., Einat, H., and Szechtman, H. (1998). Effects of quinpirole on central dopamine systems in sensitized and nonsensitized rats. *Neuroscience* **83**, 781-790.
90. Sullivan, R.M., and Gratton, A. (1998). Relationships between stress-induced increases in medial prefrontal cortical dopamine and plasma corticosterone levels in rats: Role of cerebral laterality. *Neuroscience* **83**, 81-91.
91. Sullivan, R. M., and Szechtman, H. (1995). Asymmetrical influence of mesocortical dopamine depletion on stress ulcer development and subcortical dopamine systems in rats: implications for psychopathology. *Neuroscience*, **65**, 757-766.
92. Tsai C. (1925) The optic tracts and centres of the opossum. *Didelphis virginiana*. *J. Comp Neurol.*, **39**,173-215.
93. Terkel J. and Rosenblatnt J. S. (1971). Aspects of non hormonal maternal behavior in the rat. *Horm. Physiol Psycil.*, **2**, 161-171.
94. Terkel, J. and Rosenblatt, J. S. (1972). Humoral factors underlying maternal behavior oat parturition. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **80**, 365-371.
95. Terlecki, L. J. and Sainsbury, R. S. (1978). Effects of fimbria lesions on maternal behavior of the rat. *Physiol. Behav.* **21**, 89-97.
96. Tomarken, A. J., Davidson, R. J., Wheeler, R. E., and Doss, R. C. (1992). Individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimensions of emotion. *J. Person. Soc. Psychobiol.* **62**, 676-687.
97. Terkel, J. and Rosenblatt, J.S. (1968). Maternal behavior induced by maternal blood plasma injected into virgins rats. *Horm Physiol Psycil.*, **65**, 479-482.

98. Thompson C. A., Cristal M. B. (1996). Opioid stimulation in the ventral tegmental area facilitates the onset of maternal behavior in rats. *Brain Res.* **743**,184-201.
99. Tomarken, A. J., Davidson, R. J., Wheeler, R. E., and Doss, R. C. (1992). Individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimensions of emotion. *J. Person. Soc. Psychobiol.* **62**, 676-687.
100. Ungerstedt, U. (1971). Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **367**, 1-48.
101. Vanderwolf C.H. (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat electroencephala. *Clin. Neurophysiol.*, **26**, 407-418.
102. Vanderwolf C.H. (1975). Neocortical and hippocampal activation in relation to behavior: Effects of atropine, eserine, phenothiazines and amphetamine. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **88**, 300-332.
103. Vanderwolf C.H. (1988). Cerebral activity and behavior: control by central cholinergic and serotonergic systems. *Int Rev. Neurobiol.*, **30**, 225-340.
104. Vanderwolf, C. H. (1990). An introduction to the electrical activity of the cerebral cortex: relations to behavior and control by subcortical inputs. In B. Kolb, R. C. Tees, (Eds.), *The Cerebral Cortex of the rat.* pp. 151-189. MIT Press, Cambridge, M.A.
105. Vanderwolf C.H. (1992) The electrocorticogram in relation to physiology and behavior: a new analysis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **82**,165-175.
106. Voloschin, L. M., and Tramezzani, J. H. (1979). Milk ejection reflex linked to slow wave sleep in nursing rats. *Endocrinology.* **105**, 1201-1207.
107. Wang Hui-Dong, Takigawa M., Hamada K., Shiratani T., Takenouchi K., y Wang G. (2000). Reciprocal information flow between prefrontal cortex and ventral tegmental area in an animal model of schizophrenia, *Neurophysiology*, **11**, 2007-200.
108. Wheeler, R. W., Davidson, R. J. and Tomarken, A. J. (1993). Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: A biological substrate of affective style. *Psychophysiology* **30**, 882-89.
109. Wilsoncrott, W. E. (1963). Effects of median cortex lesions on the maternal behavior of the rat. *Psychol. Rep.* **13**, 835-838.

110. White J. F. (1991). Neurotransmission in the Mesoaccumbens Dopamine System, En The Mesolimbic Dopamine System From Motivation to Action, Eds. Willner P. Scheel-Krüger J., John Wiley & Sons (3): 61-103.

111. Yamaguchi, Y., Yoshii, N., Miyamoto, K., and Itoigawa, N. (1967). A study on the invasive hippocampal theta-waves to the cortex. *Prog. Brain Res.*, **27**, 281-292.