UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Efecto del alcohol y la conducta sexual sobre la correlación funcional entre el núcleo accumbens y el área tegmental ventral de la rata

Tesis
que para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO
(OPCIÓN NEUROCIENCIAS)

presenta

Mariana Martínez Pelayo

Comité tutelar

Dra. Marisela Hernández González (Directora)

Dr. Miguel Ángel Guevara Pérez
Dr. Jorge Juárez González
Dra. María Corsi Cabrera

Guadalajara, Jalisco

Enero de 2006

CONTENIDO

	páginas
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES	
CONDUCTA SEXUAL	
Descripción de la conducta sexual masculina en la rata	5
Aspectos motivacionales y de ejecución	7
Bases neurales de la conducta sexual	7
Regulación hormonal	9
Regulación dopaminérgica de la conducta sexual masculina	10
EL CONSUMO DE ALCOHOL	
Problemática actual	12
Metabolismo del alcohol	12
Farmacocinética del alcohol	13
La rata como modelo de estudio del alcohol	14
Efectos del alcohol	
Conductuales	16
Fisiológicos	17
Electrofisiológicos	17
Neuroquímicos	18
NÚCLEO ACCUMBENS	24
ÁREA TEGMENTAL VENTRAL	28
ACTIVIDAD ELÉCTRICA Y SISTEMA RECOMPENSANTE	30
EEG Y CORRELACIÓN	33
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38
OBJETIVOS	40
HIPÓTESIS	41
MÉTODO	
ANIMALES	42
IMPLANTE DE ELECTRODOS	42
REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA	43
ANÁLISIS HISTOLÓGICO	51
ANÁLISIS ELECTROENCEFALOGRÁFICO	51
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	51
RESULTADOS	
RESULTADOS HISTOLÓGICOS	54
RESULTADOS DE EDAD Y PESO	55
CONDUCTA SEXUAL	
Análisis Conductual	56
Resultados Electrofisiológicos	
Resultados de Potencia Relativa	57
Resultados de Correlación	62
ADMINISTRACION FORZADA DE ALCOHOL	
Descripción Conductual	66
Resultados Electrofisiológicos	
Resultados de Potencia Relativa	66
Resultados de Correlación	70

CONSUMO VOLUNTARIO DE ALCOHOL
Resultados del Consumo de Alcohol durante el Periodo de inducción 74
Descripción Conductual 80
Resultados Electrofisiológicos
Resultados de Potencia Relativa 80
Resultados de Correlación 83
COMPARACIÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICA DE LOS DIFERENTES ESTADOS FISIOLÓGICOS
Resultados de Potencia Relativa 86
Resultados de Correlación 90
DISCUSIÓN 94
CONCLUSIONES 111
PERSPECTIVAS 114
REFERENCIAS 115

RESUMEN

La vía dopaminérgica mesopaccumbens conformada por el Núcleo Accumbens (Acc) y el Área Tegmental Ventral (ATV) ha sido involucrada con aspectos motivacionales de diferentes conductas. En este trabajo se investigó si la funcionalidad electroencefalográfica (EEG) de estas estructuras se asociaba con la conducta sexual (CS), la administración forzada intraperitoneal de una solución de alcohol en una dosis de 0.75 g/kg (EtHOF) y el consumo voluntario de alcohol posterior a un periodo de inducción a su consumo (EtOHV); conductas que han sido relacionadas con incrementos en la liberación de DA. Se implantaron a permanencia electrodos monopolares en ratas macho Wistar sexualmente expertas y se registró el EEG durante el periodo postintromisión (PI), después de EtOHF y posterior EtOHV. La potencia relativa (PR) presentó un incremento en Acc en la frecuencia de 8-12 Hz en PI; en EtOHF un decremento de frecuencias lentas e incremento de rápidas en ambas estructuras, y en EtOHV un incremento en rápidas en ATV. La correlación (r) en PI presentó un incremento interaccumbens en 8-12 Hz, la r intrahemisférica un incremento en las frecuencias lentas. En EtOHF disminuyó en las tres bandas en Acc y la r intrahemisférica un incremento en rápidas y decremento en lentas. En EtOHV la r intrahemisférica incrementó en frecuencias rápidas. Los resultados se discuten en términos de los diferentes estados motivo-emocionales que son manifestados por la rata macho en relación a las diferentes situaciones experimentales.

ABSTRACT

The mesoaccumens dopaminergic pathway, comprised by the Nucleus Accumbens (Acc) and the Ventral Tegmental Area (VTA), has been involved in motivational aspects of different behaviors. In this study it was explored whether if the electroencephalographic function (EEG) of this structures was associated with the sexual behavior (SB), forced intraperitoneal administration of an alcohol solution (EtOHF), and with the voluntary consumption of alcohol alter an induction to consumption period (EtOHV). This behaviors have been involved with increases in the dopamine (DA) release. Monopolar electrodes were permanently implanted to sexual expert male Wistar rats. The EEG was registered during the post intromission period (PI), after the EtOHF and after EtOHV. The relative power (RP) showed: an increase in the Acc in the 8-12 Hz band during the PI; a decrease in EtOHF in the slow frequencies and an increase in fast frequencies in both structures; in EtOHV an increase in fast frequencies in the VTA. The correlation in PI showed an increase in interaccumbens correlation in the 8-12 Hz band and an increase in the slow frequencies in the intrahemispheric correlation. In the EtOHF the RP decreased in the three bans in the Acc and the intrahemispheric correlation increased in the fast frequencies and decreased in the slow frequencies. In EtOHV the intrahemispheric correlation increased in the fast frequencies band. The results are discussed in terms of the different motivo-emotional states that are evoked by the male rat with respect to the different experimental situations.

1. INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios han mostrado que algunas conductas reforzantes (ingesta, bebida, conducta sexual, conducta maternal) así como el consumo de algunas drogas de abuso (nicotina, cafeína, anfetaminas, alcohol) tienen la característica de producir un aumento en los niveles de dopamina (DA) en el Núcleo Accumbens (Acc). La conducta sexual de la rata macho es una conducta motivada típica de la especie cuyas propiedades reforzantes son fácilmente demostrables; la rata macho es capaz de atravesar un panel electrificado, presionar aceleradamente una palanca, introducirse en laberintos complicados o nadar grandes distancias con el fin de lograr copular con una hembra receptiva. También se ha descrito un aumento en la motivación, medida en reducción en los tiempos de recorrido de un pasillo hacia la hembra, cuando los machos ya han tenido experiencia sexual. Estos y otros muchos trabajos concluyen que la conducta reproductiva definitivamente es placentera y reforzante.

Por otro lado, diversos estudios han mostrado que el consumo de alcohol tiene efectos reforzantes, pero en otros tantos se sugiere que es difícil hablar de reforzamiento cuando se trata del consumo de alcohol en la rata, ya que no se ha encontrado una marcada preferencia hacia su consumo; de tal manera que no se ha podido considerar que la rata pueda llegar a obtener niveles de intoxicación similares a los de un humano. La rata ha constituido un importante modelo animal en la investigación, por lo que se han desarrollado manipulaciones experimentales en las cuales se logra que las ratas consuman volúmenes de alcohol un poco más elevados. Dentro de estas manipulaciones se incluye el consumo voluntario (colocando a la rata 2 bebederos, uno con agua y otro con alcohol) y el consumo por inducción (también con un bebedero de agua y otro con dosis cada vez mayores de alcohol); además de distintos tipos de administraciones forzadas en las que se incluye el consumo forzado (por colocar un solo bebedero con alcohol) y la inyección intraperitoneal, intravenosa o la administración gástrica de una solución de alcohol. Las dosis utilizadas en los diferentes estudios van desde niveles bajos de 0.2 g/kg hasta dosis de 2.5 g/kg, siendo la dosis de 1.0 mg/kg la que parece ser la mínima

necesaria para provocar efectos conductuales y neurofisiológicos importantes. Independientemente de la vía de administración utilizada se ha demostrado que el alcohol se asocia con incrementos en las concentraciones de DA extracelulares en el Acc, siendo menor el incremento dopaminérgico por la ingesta crónica de dosis bajas de alcohol.

La inervación dopaminérgica desde el área tegmental ventral (ATV) al núcleo accumbens (Acc) constituye la vía dopaminérgica meso-accumbens, que forma parte del sistema dopaminérgico mesolímbico, el cual se ha sugerido, juega un importante papel en los procesos motivacionales y de sensibilización a drogas de abuso. Estas mismas estructuras forman parte también del sistema recompensante, relacionado con el reforzamiento de diversas conductas dirigidas a una meta. Además de incrementar los niveles dopaminérgicos en el Acc, la conducta sexual y el alcohol se han relacionado con cambios en la actividad eléctrica de varias estructuras cerebrales, no obstante, es muy probable que el diferente estado motivacional de la rata en cada una de estas situaciones, se asocie con cambios en la interacción funcional entre estas estructuras. Actualmente, existen diversas técnicas computacionales para el análisis de la actividad eléctrica cerebral. El análisis de la actividad coherente entre estructuras constituye una herramienta útil para determinar el grado de similitud entre la actividad EEG de dos sitios, así, una baja correlación refleja una mayor diferenciación funcional y viceversa, una mayor correlación refleja un funcionamiento más homogéneo entre estructuras. La conducta sexual y la intoxicación o consumo del alcohol, provocan incrementos en las concentraciones extracelulares de DA en el Acc, esto es, se asocian con un evento fisiológico similar aún cuando tales situaciones pudieran tener un significado motivacional o reforzante diferente para la rata. Considerando lo anterior, en este estudio registramos simultáneamente la actividad eléctrica del ATV y del Acc durante tres situaciones fisiológica o motivacionalmente diferentes, la conducta sexual, la intoxicación forzada con alcohol y el consumo inducido de una solución de alcohol al 10%, con el fin de determinar las posibles diferencias que deben ocurrir en la interacción funcional de estas estructuras, lo cual pudiera reflejar el diferente procesamiento motivacional característico de cada situación conductual.

2. ANTECEDENTES

2.1 CONDUCTA SEXUAL

2.1.1 DESCRIPCIÓN DE LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA EN LA RATA

La conducta sexual es una conducta motivada que incluye: una fase apetititva o serie de conductas que preceden a la cópula como tal y una fase de ejecución sexual que implica a las respuestas de monta, intromisión y eyaculación.

Las conductas previas pueden ser tan cortas que duran sólo unos segundos, o tan largas que duren hasta varios minutos u horas. En el caso de la rata, tanto el macho como la hembra emiten vocalizaciones ultrasónicas que probablemente aumenten la excitación sexual. El macho suele realizar una investigación olfativa y gustativa preferentemente de la región perineal de la hembra. La hembra suele hacer una serie de carreras y saltos que le permiten asegurar que sus flancos traseros queden dirigidos hacia el macho, promoviendo una mayor investigación por parte del macho e incluso la monta. El macho suele frotarse con la hembra o moverse por debajo o sobre el torso de la hembra, incluso suele orinar un poco cuando pasa sobre el cuerpo de ésta. Sin esta conducta precopulatoria, la cópula como tal podría no ocurrir, debido a la inadecuada estimulación que recibe cada una de las partes tanto de la pareja como de ellos mismos durante la interacción (Horio & cols. 1986; Larsson, 1979; Shimura, Yamamoto & Shimokochi, 1994).

En su conjunto las conductas de monta (M), intromisión (I) y eyaculación (E), forman las conductas copulatorias. Estas conductas se inician cuando el cortejo ha terminado y el macho puede ejecutar respuestas motoras.

La monta (M) es la conducta inicial, el macho monta a la hembra por la parte dorsal, las patas traseras permaneciendo en el suelo, mientras las patas delanteras sujetan a la hembra por los flancos traseros mientras la pelvis realiza movimientos rítmicos y alternantes, lo que provoca una intensificación en la postura receptiva de la hembra (Baum, 1992).

La intromisión (I) se describe como una monta con una serie de movimientos pélvicos que terminan con un movimiento pélvico profundo hacia

adelante seguido por una desmonta brusca y dos o tres pasos hacia atrás. Durante el último movimiento brusco y profundo se produce la inserción del pene en la vagina. Al parecer los movimientos pélvicos iniciales ayudan a la inserción del pene al localizar el orificio vaginal. Asimismo, el tiempo que dura la intromisión (200-400 mseg) estimula el pene para lograr la eyaculación. Inmediatamente después de una intromisión el macho realiza un acicalamiento genital, aunque puede ocurrir después de una monta (Baum, 1992).

La eyaculación (E), ocurre después de un número variable de montas e intromisiones entre las cuales hay un periodo característico. Esta conducta está determinada por una monta con inserción peneana intravaginal y un movimiento pélvico brusco profundo que se mantiene en su punto más rostral por uno o dos segundos, en este momento el macho eleva las patas delanteras y realiza flexiones repetidas de los cuartos traseros, se mantiene en el mismo lugar, continuando con un acicalamiento del área genital con una duración mayor que aquel acicalamiento después de una intromisión o monta (Meisel & Sachs, 1994; Sachs & cols. 1988).

Finalmente, después de la eyaculación existe un período conocido como posteyaculatorio, en el que el macho ha terminado de acicalarse y permanece insensible a la estimulación sexual, por lo que no se muestra interesado por la hembra. Este período termina cuando el macho reasume la actividad copulatoria. Éste se ha dividido en dos. El periodo refractario absoluto, que es el primero en ocurrencia, en el que existe una inactividad motora y una ausencia de reactividad a estímulos sexuales. En este momento el macho permanece recostado y parece dormir, incluso su actividad electroencefalográfica muestra ondas características del sueño, y está asociado con vocalizaciones ultrasónicas de 22-23 KHz que pueden ocurrir hasta por un 50 a 75% de la duración total del intervalo posteyaculatorio. Después inicia el período conocido como período refractario relativo en el que se muestra una recuperación gradual de la reactividad a la estimulación sexual, comienza a acicalarse tanto en el área genital como el resto del cuerpo, presenta conducta exploratoria. Asimismo, responde a otros estímulos, como pueden ser el cambio de hembra, la introducción de otro macho a la cámara de prueba o choques eléctricos aplicados a sus flancos traseros (Sachs & Barfield, 1976)

El número de intromisiones en machos sexualmente expertos generalmente varía entre 8 y 12, y las intromisiones están separadas por intervalos de aproximadamente 0.5 min. (Larsson, 1956).

2.1.2 ASPECTOS MOTIVACIONALES Y DE EJECUCIÓN

La conducta sexual, al igual que conductas, como la de alimentación, la conducta de bebida, la construcción de nido y la agresión predatoria, entre otras, se consideran como conductas motivadas; por lo que tiene la propiedad de estar dirigida en tiempo y en espacio a una meta específica (la pareja sexual). Cuando se alcanza la meta, la actividad consumatoria (eyaculación) da lugar a una disminución en la magnitud de la excitación, lo que asegura que la conducta motivada particular ocurra sólo en el tiempo apropiado (Gallistel, 1980, Hull & cols. 1991; Pfaff & Agmo, 2002; Swanson, 1988-89), y si efectivamente tuvo un efecto placentero, tal conducta sexual se convertirá en un estímulo reforzante para el sujeto y tenderá a repetirla.

Fernández-Guasti y cols. (1989; 1991) han demostrado que después de la eyaculación la rata macho presenta niveles menores de ansiedad medidos con el paradigma de conducta de enterramiento; también proponen que se produce un estado similar a la ansiedad durante un intervalo interintromisión forzado en el que se prolonga la duración del intervalo interintromisión, esto provoca una disminución en el número de intromisiones subsecuentes para lograr la eyaculación.

2.1.3 BASES NEURALES DE LA CONDUCTA SEXUAL

El Área Preóptica Medial (APM) es el centro integrativo que se piensa ser el sitio de activación de la conducta sexual inducida por testosterona. Diversos estudios han demostrado que el APM regula de alguna forma la conducta sexual masculina, de tal forma que si se lesiona esta área la conducta se interrumpe en ratas macho; asimismo, si se estimula eléctricamente, esta estructura se activa la conducta de apareamiento, también en ratas macho (Baum, 1992).

También la información olfatoria es crítica para la iniciación de la conducta sexual. Algunos experimentos demostraron que los quimiorreceptores del Órgano Vomeronasal se proyectan al Bulbo Olfatorio accesorio, mientras

que los receptores en la mucosa olfatoria hacia el bulbo olfatorio principal, y así mismo los bulbos olfatorios proyectan a los núcleos corticomediales del complejo amigdalino y estos, a su vez, proyectan al núcleo basal de la Estría Terminal y a la región medial del APM. Cuando se interfieren las entradas olfatorias, tanto al órgano vomeronasal como a la mucosa olfatoria, se evita que los machos monten a las hembras, excepto si la interferencia se realiza una vez que el macho ha iniciado la secuencia copulatoria (Baum, 1992; Larsson, 1975; Edwards, Griffis & Tardival, 1990; Meisel, Lumia & Sachs, 1980).

La Neocorteza desempeña un papel en el mecanismo de alertamiento o excitación sexual más que en los patrones motores de la cópula (Larsson, 1962; 1964). Larsson lesionó la Corteza Prefrontal de ratas macho, mediante el uso de KCL al 25%, 8 animales de un grupo de 20 dejan de copular aún cuando su ejecución motora parece normal. Asimismo, Agmo y cols. (1995), mostraron que las lesiones en la Corteza del Cíngulo y tejidos corticales adyacentes producen efectos preferentemente en la iniciación de la conducta sexual, así como que estos efectos desaparecen con el tiempo, sugiriendo la existencia de mecanismos compensatorios.

Se ha considerado a la Amígdala como una de las estructuras cerebrales involucradas en la integración de la motivación sexual. Se ha visto que una vez que se ha lesionado la Amígdala Corticomedial y la Estría Terminal, la mayoría de las ratas macho necesitan de estimulación extra, varios cambios de hembra y pellizcos en la cola, y presentan una secuencia temporal de la serie copulatoria lenta, lo que sugiere una deficiencia en la excitación o motivación sexual, probablemente existiendo una interferencia con los mecanismos involucrados en el inicio y manutención de la actividad copulatoria así como en el logro de la eyaculación (Harris & Sachs, 1975). De la misma forma, parece que la amígdala basolateral participa en procesos asociativos que sustentan las conductas relacionadas con una recompensa (Everitt & cols. 1987; Everit, Cador & Robbins, 1989).

Se ha descrito que cuando se lesiona de forma bilateral el Septum Lateral se impide la actividad copulatoria en machos sexualmente inexpertos; sin embargo, en machos sexualmente expertos no se observa esta alteración (Kondo, Shinoda, Yamanouchi & Arai 1990; Heimer & Larsson 1967). Por lo

que se sugiere que esta estructura ejerce una influencia facilitadora sobre la conducta sexual masculina.

Se ha descrito que la transmisión de DA en el Acc de ratas macho podría jugar un papel muy importante en la motivación y conducta sexual, ya que se han registrado incrementos en la DA de ratas macho durante actividad sexual preparatoria y aún más durante la cópula. También se han descrito aumentos de DA cuando se expone a machos a ciertos incentivos sexuales como por ejemplo una hembra receptiva detrás de una malla. Se ha descrito que los cambios en la transmisión de DA al Acc que están asociados con la conducta sexual no están relacionados únicamente con una actividad motora. Wenkstern, Pfaus & Fibiger (1993) proponen que los aumentos de DA están relacionados de forma más directa con las intromisiones que con las montas, ya que se registraron niveles más elevados de DA durante las intromisiones que durante la cópula. Se ha sugerido que la conducta sexual pertenece a un grupo de eventos que ocurren naturalmente con valores recompensantes que están moduladas por el incremento de DA en el Acc. Así, Everitt (1990), en un estudio en el que lesionó el Acc, observó que los machos rara vez montan a hembras en estro, por lo que propone que las lesiones en el Acc resultan de una deficiencia de los machos para responder a señales motivacionales que de forma natural serían suficientes para lograr una excitación normal.

2.1.4 REGULACIÓN HORMONAL

Se ha propuesto que la testosterona activa la conducta sexual masculina por más de un mecanismo: a) la testosterona se convierte en DHT en tejidos periféricos para estimular receptores, músculo y otros tejidos sensibles a andrógenos; en ratas, este proceso puede potenciar los reflejos peneanos y las erecciones; b) la testosterona actúa en el sistema nervioso central, en el APM para activar la conducta sexual masculina; al menos algunos de estos efectos son dependientes de andrógenos (por ejemplo; la testosterona misma o la DHT actúa en los receptores de andrógenos); c) el estrógeno, que se forma intraneuronalmente a partir de testosterona, induce efectos específicos en la conducta sexual masculina, incluyendo la motivación sexual o el alertamiento sexual en muchas especies. En ratas, los estrógenos parecen activar tanto la motivación como la cópula como tal (Baum, 1992).

La oxitocina parece participar en la inactividad sexual que sigue a la eyaculación, ya que se ha descrito que existe una liberación de esta hormona justo después de la eyaculación; asimismo, se cree que tiene un papel importante en la producción de las erecciones espontáneas. En el caso de la vasopresina, no se ha encontrado ningún efecto en la rata macho. En cambio, el factor liberador de la corticotropina ha mostrado retardar el inicio de la cópula (latencias tanto de monta como de intromisión) y aumentar el número de montas e intromisiones antes de la eyaculación, en ratas macho después de que ha sido expuesto a una hembra en estro, no importando si tiene contacto o no; también existe una liberación de esta hormona durante la cópula y parece contribuir a los mecanismos consumatorios. Inclusive se ha involucrado a la Hormona Liberadora de la Hormona Luteinizante en la conducta sexual masculina en rata, de tal forma que si ésta se encuentra elevada se inhibe la conducta sexual (Meisel & Sachs, 1994).

2.1.5 REGULACION DOPAMINÉRGICA DE LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA

Se han involucrado a las células dopaminérgicas que van desde el mesencéfalo a regiones límbicas en la excitación sexual y la conducta reproductiva. Cuando se destruyen selectivamente neuronas dopaminérgicas con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) se aumenta la latencia de monta, sin embargo, una vez que han comenzado a montar continúan con la intromisión y eyaculación en una secuencia normal. Esto sugiere que los aspectos consumatorios de la cópula no se afectaron en este tratamiento. Asimismo se ha descrito que si se altera la transmisión dopaminérgica en el Acc por inyecciones intraaccumebens de 6-OHDA o antagonistas de DA se ve alterada la fase anticipatoria de la conducta sexual masculina, así como la excitación sexual, indicadas por las latencias de M e I, erecciones peneanas inducidas por señales sexuales, actividad locomotora anticipadora y presión de palanca por interacción sexual. Las mismas manipulaciones han tenido poco efecto sobre aspectos consumatorios de la conducta sexual. Inversamente, los niveles altos de DA en el Acc por intrainyecciones de dosis bajas de D-anfetamina facilita tales aspectos anticipatorios de conducta sexual (Everitt, 1990; Everitt, Cador & Robbins, 1989). Damsa y cols. (1992), sugieren que los aspectos

consumatorios y anticipatorios de la conducta sexual pueden pertenecer a una clase de eventos que ocurren naturalmente con valores recompensantes que son mediados por un incremento en la liberación de DA en el Acc; lo que apoya que la alta transmisión de DA en el Acc durante la cópula puede llegar a sensibilizar ciertos patrones conductuales en ratas macho que son provocadas por señales sensoriales primarias de una hembra sexualmente receptiva o por estímulos de segundo orden asociados con aquellas señales primarias (Damsma & cols. 1992). Asimismo se ha descrito que en las ratas macho, después de haber copulado con una hembra sexualmente receptiva, se aumentan los niveles de DA, DOPAC y HVA en el Acc; además se vio que la DA es liberada incondicionalmente sin importar una exposición previa a una hembra receptiva o experiencia sexual previa, por lo que se propuso que éste es un evento neuroquímico innato e incondicionado (Wenkstern & cols. 1993). Por su parte López y Ettenberg (2001), demostraron que si se bloquea el efecto postsináptico de la DA en el Acc en respuesta a la percepción de señales primarias de hembras receptivas, se reduce la motivación sexual en machos inexpertos. Por lo que han propuesto que las propiedades reforzantes de la conducta sexual y la eyaculación aumentan el valor de las señales femeninas asociadas con la experiencia copulatoria a través de la liberación central de DA. Además, estos mismos autores, pero en el 2000, propusieron que el aumento de transmisión de DA mesolímbica durante la cópula puede asociarse con el efecto reforzante de la actividad sexual así como con la facilitación de comportamientos para ejecutar conductas preparatorias subsecuentes disparadas por incentivos femeninos primarios, por lo que se puede suponer que machos con experiencia sexual previa pueden exhibir una respuesta dopaminérgica mayor dentro de diferentes regiones centrales en comparación con otros machos sin experiencia, indicando un mayor estado motivacional.

Pfaus y cols. (1990) encontraron que durante la conducta sexual se presenta un aumento en la liberación de DA en el Acc que comienza desde que el macho puede ver y oler a la hembra en estro, llegando a los mayores niveles cuando se lleva a cabo la cópula, finalizando con una disminución gradual de estos niveles cuando la hembra es retirada.

2.2 *EL CONSUMO DE ALCOHOL*

2.2.1 PROBLEMÁTICA ACTUAL

En la actualidad la adicción a diferentes sustancias se ha convertido en un problema muy importante en nuestra sociedad. La adicción se define, como la dependencia física o psicofisiológica de una determinada sustancia química cuya supresión causa síntomas de privación al individuo; o la dependencia a una sustancia, como el alcohol u otras drogas, induce una necesidad que resulta muy difícil controlar causando alteraciones psíquicas y mentales graves (Gil-Verona & cols. 2003).

En México, y según las últimas encuestas, el porcentaje de hombres dependientes del alcohol es de 12,5%, mientras que el de las mujeres es de 0.6%. El grupo de edad que manifestó una incidencia más alta fue de 18 a 29 años. (Encuesta Nacional de Adicciones, 1988) Esto nos indica que el alcoholismo sigue siendo un problema de salud pública que debe ser atendido (Gob. De Jalisco).

Por otro lado, se calcula que la principal causa de muerte para los jóvenes son los accidentes de tráfico y lesiones en los que está involucrado el consumo excesivo de alcohol (Fuentes-Núñez & Sánchez-Rivera).

El alcohol se considera una droga débil, ya que se deben de ingerir varias decenas de gramos del mismo para producir un efecto farmacológico, al contrario de la mayoría de otras drogas que actúan en el organismo con dosis de tan solo miligramos por kilogramo (alipso.com).

2.2.2 METABOLISMO DEL ALCOHOL

El consumo del alcohol provee tantas calorías de energía nutritiva que aparentemente esto puede causar adaptaciones en los controles homoestáticos energéticos generales (Lands 1999). Bajo condiciones normales, solo el 10% del alcohol se absorbe desde el estómago. La velocidad de difusión del alcohol depende del volumen y de la concentración ingerida, así como la presencia de alimento en el estómago.

El metabolismo del alcohol ocurre a una velocidad estable inmediatamente después de que es absorbido hacia el torrente sanguíneo y

comienza a pasar a través del hígado. El 90% del metabolismo del alcohol ocurre en el hígado mientras que el restante 10% se exhala por los pulmones, se excreta en la orina o se pierde en la transpiración (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997). Ese 90% del alcohol que queda en el hígado se oxida hasta convertirse en acetaldehído, proceso en el que intervienen tres sistemas: el sistema de la alcohol deshidrogenasa (ADH), el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) y la catalasa. El acetato es convertido a acetil coenzima A (CoA), que entra en el ciclo del ácido cítrico para generar ATP, HO_2 y CO_2. La acetil CoA tiene solamente tres posibles destinos: síntesis de ácidos grasos en presencia de exceso de energía, entrada en el ciclo de los ácidos tricarboxílios para generar ATP y la cetogénesis (Ikemoto & Pakseep, 1999). En promedio una persona metaboliza de 6 a 8 gramos de alcohol por hora y su velocidad es casi constante en un individuo dado.

El efecto del alcohol sobre el sistema nervioso y su velocidad de acción se debe en parte a su solubilidad en agua que resulta en su absorción rápida en la sangre y su distribución a través del cerebro que está altamente vascularizado (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997).

2.2.3 FARMACOCINÉTICA DEL ALCOHOL

Se ha descrito que el alcohol se distribuye desde la sangre hasta los tejidos y fluidos en proporción a su contenido relativo de agua; asimismo se sabe que el alcohol pasa a través de las membranas biológicas por un proceso de difusión pasiva a favor de su gradiente de concentración. En el caso del cerebro, numerosos estudios han examinado las concentraciones de alcohol y sus efectos conductuales y fisiológicos; en general, cuando las mediciones se realizan en el tiempo de máximo efecto (por ejemplo, 15 a 30 minutos después de la inyección intraperitoneal de etanol ó 30 a 60 minutos, si la administración es oral), los niveles en sangre y cerebro son similares, esto debido a que el cerebro y la sangre contienen porcentajes similares de agua (sangre 80% y cerebro 77%). Se ha demostrado que los niveles de agua corporal van disminuyendo conforme se va avanzando en la edad del individuo, por lo tanto la cantidad de alcohol que puede encontrarse en sangre en un individuo se va reduciendo conforme se avanza en edad, lo que conlleva a diferencias en los picos de concentraciones de alcohol en sangre después de una misma dosis

de alcohol en sujetos de diferentes edades.

Se han descrito varios modelos cinéticos de eliminación del alcohol. El modelo lineal de compartamentalización individual describe una curva de eliminación del alcohol en la que la tendencia de eliminación es de alrededor de 16 ó 17 mg/dL/hr para humanos, mientras que para roedores es de 58.9 a 69.5 aproximadamente. Los modelos no lineales de compartamentalización individual mencionan que si la concentración es alta, la reacción de eliminación será lineal; mientras que si la concentración es baja, se vuelve constante la eliminación, es decir más lenta; por lo que se puede decir que este modelo propone una eliminación dependiente de la concentración de alcohol en el organismo, siendo más rápida si hay mas alcohol y más lenta si hay menos. Este modelo toma en cuenta la actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa. Por último, los modelos multicompartimentos toman en cuenta diferentes fuentes de variación que afectan a los modelos sencillos. También se han descrito otros factores que afectan la eliminación del alcohol; como son el sexo, la edad, el ejercicio, ritmos biológicos, etc. (Para revisión ver Kalant, 1996).

2.2.4 LA RATA COMO MODELO DE ESTUDIO DEL ALCOHOL

Los modelos animales han sido críticos en muchas áreas de investigación, incluyendo la investigación de los procesos neurobiológicos y conductuales que pueden incluir el abuso del alcohol y alcoholismo. Existen dos ventajas en el uso de animales en lugar de humanos: primero, los modelos animales permiten un alto grado de control experimental que no es posible con sujetos humanos; por otro lado, los modelos animales permiten el uso de técnicas invasivas. Los modelos animales se han utilizado históricamente de forma extensa para estudiar la tolerancia y dependencia física al alcohol. Los estudios animales de las relaciones de los procesos reforzantes del alcohol fueron, en un principio, impedidos por el hecho de que la mayoría de los animales de laboratorio, como ratas y ratones, no consumen de manera voluntaria el alcohol en cantidades suficientes para producir efectos farmacológicos significativos. Para solucionar este problema, los investigadores han desarrollado diversas manipulaciones experimentales que incrementen la proporción de alcohol que un animal de laboratorio puede autoadministrarse. Entre ellos se incluye el procedimiento de inducción por alimento y el

procedimiento de desvanecimiento de sucrosa. Además se han realizado manipulaciones genéticas, que han resultado como métodos efectivos para el estudio de reforzamiento del alcohol. Otro método conocido como preferencia entre dos botellas ha sido criticado severamente, ya que el promedio diario de la dosis consumida de alcohol por grupos normales no es suficiente para producir niveles significativos de alcohol en la sangre o cerebro, es decir, las ratas pueden metabolizar el alcohol más rápido de lo que lo consumen. Por lo tanto, no resulta sorprendente que las ratas no desarrollen tolerancia, dependencia física o intoxicación considerable con tan bajos niveles de consumo de alcohol. Lo más importante es que los investigadores no pueden determinar si las ratas consumen alcohol por sus efectos farmacológicos en el sistema nervioso central o por otras razones, como aliviar el hambre, sed o simplemente por su sabor u olor. El bajo consumo de alcohol por las ratas refleja el hecho de que la mayoría de ellas en una población dada evita el alcohol, sin embargo, existe mucha variabilidad en la cantidad de alcohol que consume una sola rata; un porcentaje pequeño de una población de ratas tomará una cantidad relativamente grande de alcohol, mientras que otro pequeño porcentaje tomará relativamente poco alcohol. La crianza selectiva se basa en esa variación en la preferencia por el alcohol sobre el agua y ha resultado en el desarrollo de líneas de ratas que se auto-administran de forma consistente cantidades grandes o pequeñas de alcohol cuando se le permita el acceso a dos botellas, una conteniendo una solución de alcohol y otra con agua. De esta forma se han producido diferentes líneas de ratas que prefieren o evitan el consumo de alcohol; así, las ratas criadas para el consumo de alcohol consumen típicamente más de 5 g/kg de alcohol al día, mientras que aquellas criadas para consumir poco alcohol ingieren menos de 1 g/kg por día. Por lo tanto, se puede decir que la forma de indicar si el alcohol es reforzante o aversivo depende, en cierta forma, de la cantidad de alcohol ingerida. Asimismo, se ha descrito que las ratas realizarán una auto-administración intragástrica sólo después de haber desarrollado una dependencia física durante un período de infusión forzada de alcohol (para revisión ver Stewart & Li, 1997). Existen otros modelos en que el alcohol es administrado de forma forzada, tales como la inyección intraperitoneal o intravenosa, inoculación gástrica, etc.

Cicero (1979) propone que la rata requiere de un período largo de inducción (más de tres semanas) para provocar un consumo preferente de alcohol si se le permite la elección entre el alcohol y agua, de la misma manera describe que por este método la concentración de alcohol en sangre alcanza niveles mínimos o nulos (<50 mg/dl). Asimismo, este autor propone que los animales, entre ellos la rata, no parece seleccionar el alcohol por sus propiedades farmacológicas, sino por la novedad o las propiedades calóricas entre otras. Parece claro que el alcohol no se consume generalmente como una droga en estudios de preferencia, es decir el animal no elige el alcohol sobre el agua, de la misma forma, no está claro si la modificación en el consumo del alcohol de un animal por parte del investigador obedece cuestiones farmacológicas o de otro tipo. Sin embargo, existen estudios que demuestran las propiedades reforzantes del alcohol, en los que se comenzó a administrar junto con alimento y posteriormente se eliminaba el alimento y la rata continuaba consumiendo alcohol, incluso lo prefería al agua. Cicero propone que estos resultados están alterados por el hecho de que los animales están privados de alimento y que esta situación provoca efectos diferentes del alcohol en el animal.

2.2.5 EFECTOS DEL ALCOHOL

2.2.5.1 *CONDUCTUALES*

Algunos estudios han reportado que la ingestión prolongada de alcohol reduce el desempeño de roedores en las pruebas para evitar un shock eléctrico, discriminación temporal y en laberintos radiales y complejos (Lukoyanov & cols. 2000). Se ha descrito que en ratas de laboratorio a las que se les ha administrado intraperitonealmente alcohol en dosis de 0.20% se observa un deterioro generalizado de la conducta, esta dosis es equivalente a 1.6 g/kg. Asimismo, en dosis de 0.30% que corresponde a 2.5 g/kg, presentan anestesia que se mide por la pérdida del reflejo flexor, llegando hasta una dosis letal a 0.80%. De la misma forma, se ha descrito que dosis menores a 0.20% (1.6 g/kg) no pueden provocar efectos de deterioro conductual en pruebas de aprendizaje o capacidades sensitivas (Barry, 1979). Se ha descrito que la dosis que se debe aplicar a ratas, conejos y gatos debe ser mayor de 1g/kg para poder observar signos de intoxicación que se puedan relacionar con

condiciones de intoxicación del humano (Klemm, 1979).

Por otro lado, Scott y cols. (1994) encontraron que dosis moderadas de alcohol (0.5 g/kg y 1.0 g/kg) aumentan las latencias para realizar la tarea para lograr acceso a la hembra, sin embargo, no encontraron diferencias en las latencias de eyaculación o monta, proponiendo que el alcohol a estas dosis tiene efectos principalmente en la motivación y no en la ejecución de la conducta sexual.

2.2.5.2 *FISIOLÓGICOS*

Se ha reportado que la intoxicación aguda de alcohol disminuye los niveles en sangre de la hormona luteinizante (Ching y cols. 1998; Cicero, 1982); resultados similares se encontraron en relación con la testosterona.

En estudios crónicos se ha encontrado un aumento en el metabolismo del estradiol; incluso se observó una disminución en los niveles de testosterona en plasma y una atrofia testicular, prostática y de vesículas seminales (Cicero, 1982).

Cicero y cols. (1990) concluyen que una administración crónica de alcohol interrumpe la endocrinología reproductiva en la rata macho en desarrollo, así como la observación de que el alcohol tiene efectos más graves en la rata inmadura que en una adulta.

Asimismo, Barry (1979), menciona que las concentraciones de alcohol inoculado en ratas, decrece rápidamente después de su punto máximo a los 10 ó 20 minutos por su rápido metabolismo que es de 0.03% / hr.

2.2.5.3 *ELECTROFISIOLÓGICOS*

Klemm (1979) describió que Eidelberg, Bond y Welter en 1971, encontraron una diferencia regional y temporal en respuestas de actividad unitaria al etanol dentro de los primeros 2 a 10 minutos, en ratas paralizadas y con respiración artificial cuando se les administró alcohol en dosis de 0.2 a 1.0 g/kg (20%), donde el hipocampo y la corteza cerebelar mostraron los cambios eléctricos mucho antes que las otras regiones registradas (corteza cerebral y algunas estructuras límbicas). Este es un ejemplo de muchos estudios en los que se ha registrado actividad unitaria simultáneamente en más de una estructura cerebral y se ha encontrado una diferencia en el tiempo y lugar de

acción del alcohol. Klemm (1979) propone la existencia de muchas "regiones blanco" sobre las cuales ejerce acción el alcohol y diferentes interacciones dinámicas entre ellas y con otras regiones cerebrales. En esta misma revisión se describe que una administración intraperitoneal o sistémica pueden causar un aumento en la actividad unitaria en diferentes estructuras cerebrales como hipotálamo lateral, corteza cerebelar y cerebral, hipocampo y séptum.

Algunos estudios sostienen que el alcohol estimula preferentemente la actividad de disparo de las células dopaminérgicas del área A10 en comparación con el área A9 (DiChiara, Acquas & Carboni 1998). Algunos otros estudios electrofisiológicos han demostrado que las neuronas DA del ATV disparan de espontánea y regularmente entre los 0.5 y 5 Hz. Sin embargo, se ha visto que bajo ciertas situaciones este esquema tónico de disparo se ve modificado a un patrón fásico de alrededor de 10 Hz. Este patrón de disparo fásico se ha visto involucrado con el alcohol, y varios estudios, sobre todo *in vitro*, han demostrado una relación estrecha entre la administración de alcohol y este incremento en la tasa de disparo de células DA, preferentemente de células del área A10 en comparación con las células A9 (DiChiara, Acquas & Carboni, 1998). De la misma manera, un estudio realizado por Brodie y cols., (1990) demostró que las neuronas dopaminérgicas del ATV mostraron una excitación dependiente de la dosis durante una aplicación directa de concentraciones de alcohol que son suficientes para una intoxicación. Las células del área A10 pertenecen al grupo celular del ATV, y proyectan hacia el Acc, por lo que es fácil pensar que este incremento en la tasa de disparo de estas células este íntimamente relacionado con el incremento en la liberación de DA en el Acc (Bunney, Appel & Brodie, 2001).

Slawecki (2002), reportó que la administración intraperitoneal de alcohol en dosis de 1.5 g/kg aumentó la potencia en la banda de 4-6 Hz en un 75% con respecto a la línea base en Corteza Parietal e Hipocampo, en ratas que no fueron expuestas a tratamientos de alcohol durante la adolescencia.

2.2.5.4 *NEUROQUÍMICOS*

Muchos neurotransmisores en forma colectiva parecen orquestar el perfil recompensante del etanol y por lo tanto influenciar en la conducta de búsqueda del alcohol (Kiianmaa & cols. 2003; Porrino, Whitlow & Samson, 1998).

El alcohol aumenta el funcionamiento de los receptores $GABA_A$, actúa como un antagonista funcional a los receptores de glutamato de tipo NMDA, y como coagonista en los receptores nicotínicos, de acetilcolina y de los 5-HT3. También se ha encontrado que los receptores a opioides están relacionados con el alto consumo de alcohol, ya que en la línea Alko-alcohólica de rata se han encontrado una mayor densidad de los receptores μ en la corteza del Acc y CPF con respecto a la línea Alko-noalcohólica que no prefieren alcohol (para revisión ver Söderpalm & cols. 2000; Kiianmaa & cols. 2003; Feldman, Meyer & Quenzer, 1997).

El GABA ha sido considerado como participante en los efectos de intoxicación del alcohol basado en la habilidad de los antagonistas GABAérgicos de revocar los efectos conductuales del alcohol, y también en que las drogas miméticas del GABA pueden potenciar ciertas acciones del alcohol (Koob, 1998). Esta interacción con GABA y otros neurotransmisores como los aminoácidos produce efectos sedantes y ansiolíticos (Kiianmaa & cols. 2003). De manera más amplia, se ha descrito que durante una intoxicación moderada, el efecto del alcohol en el receptor $GABA_A$ está relacionada con baja capacidad de coordinación y con incapacidad cognitiva, o con ataxia y estado sedado relacionado con un consumo moderado del alcohol. Se ha descrito que más que ser un agonista directo del receptor de GABA, es más probable que el alcohol potencia GABA actuando sobre un sitio de regulación situado en o cerca del lugar de acoplamiento en el receptor de GABA (Feldman & cols. 1997).

A lo largo de los años se han obtenido datos provenientes de estudios farmacológicos, electrofisiológicos y bioquímicos que sugieren que las catecolaminas, especialmente la dopamina (DA) mesolímbica puede estar involucrada en muchos de los efectos reforzantes del alcohol, tanto en animales experimentales como en humanos (Kiianmaa & cols. 2003).

Yoshimoto y cols. (2000) propusieron que el alcohol en dosis altas se relaciona con una activación en las neuronas dopaminérgicas y de serotonina que proyectan a la amígdala central, probablemente desde el ATV y el núcleo del rafé.

De manera general, se ha encontrado que la intoxicaciónde alcohol estimula la recaptura y función de norepinefrina (NE), probablemente con un

involucramiento del AMPc. Este efecto parece ser inducido directamente por el alcohol o mediado por el efecto del alcohol de ser un estresor general. A largo plazo, la intoxicación crónica conlleva a una hipofunción de la NE debido a una adaptación post sináptica de los receptores β y su asociado la adenil ciclasa. Asimismo, se ha descrito que la hipo-actividad de la NE está asociada con la búsqueda del alcohol, mientras que la hiperactividad de la NE sucede durante los periodos de abstinencia, además que estos efectos difieren dependiendo del sitio cerebral que se encuentra en estudio (Feldman & cols. 1997).

Por otro lado, se han descrito algunas interacciones del alcohol con la acetylcolina (ACh). Por ejemplo, en el cerebro, el alcohol disminuye la liberación de ACh, provocando un incremento en la cantidad de ACh en el tejido neural. Cuando el alcohol se aplica a rebanadas de tejido estimulado eléctricamente, ya sea *in vivo* o *in vitro*, se reduce la liberación de ACh. Después de media hora, la tolerancia de estos efectos se desarrolla a pesar de la presencia continua de alcohol en sangre o en el fluido de perfusión. Además, se ha demostrado que la intoxicación aguda incrementa las respuestas excitadoras de las células piramidales del hipocampo. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos no se han podido concluir los efectos significativos del alcohol en células, sinapsis o sistemas colinérgicos (Feldman & cols. 1997).

De manera general se ha descrito una relación inversa entre el alcohol y la serotonina (5-HT). Se ha observado que el alcohol administrado de manera aguda provoca un incremento en la liberación de 5-HT, pero si el consumo es crónico la liberación de 5-HT disminuye, por lo que el sujeto tendría que consumir una mayor cantidad de alcohol para mantener los niveles elevados iniciales de 5-HT (Feldman & cols. 1997).

En una revisión, Weiss y Porrino mencionan que en la amígdala central se registran aumentos de DA cuando se administra alcohol (para revisión ver Weiss & Porrino, 2002)

Su ingestión eleva el metabolismo de la DA en el polo rostral y corteza del Acc, corteza prefrontal medial, substancia nigra y ATV cuando se compara con los índices metabólicos para glucosa en ratas que consumen agua (Porrino, Whitlow & Samson, 1998).

El alcohol puede modificar la función de las neuronas dopaminérgicas tanto activando los receptores del gusto como incrementando la liberación de

DA en el Acc, al entrar directamente al cerebro. Esto se ha descrito de acuerdo a dos picos de liberación de DA en el Acc durante el consumo de alcohol, el primero proviene del estímulo gustatorio, y el segundo de la acción del alcohol directamente en el cerebro (DiChiara, 1997).

Numerosos estudios han encontrado que el alcohol estimula la actividad de las neuronas que liberan DA en el ATV y por lo tanto aumenta la transmisión de señales mediadas por DA en el Acc llevando así a un aumento en la concentración extracelular de dicho neurotransmisor en esta estructura, lo que parece ser muy importante para el desarrollo de la dependencia del alcohol (DiChiara, 1997; DiChiara, Acquas & Carboni, 1998; Gil-Verona & cols. 2003; Kaczmarek & Kiefer, 2000; Kiianmaa & cols. 2003; Slawecki, 2002; Weiss & Porrino, 2992; Yavich & Tiihonen, 2000). Apoyando esto, Tizabi y cols. (2002) encontraron un aumento en los niveles de DA en la corteza del Acc y en el ATV, después de una administración aguda de alcohol en ratas a los veinte minutos de la inyección de 0.5, 1.0 y 2.0 g/kg, observando un mayor aumento con la dosis de 2.0 g/kg. En los estudios realizados por Di Chiara y cols. (1998), coincidieron con los resultados mencionados anteriormente. Encontraron un aumento en la liberación de DA en el Acc a los 20 min. de la exposición a alcohol en una dosis de 0.5g/kg; en cambio con una dosis de 2.5 g/kg el pico más alto fue al llegar a la primera hora después de la inyección. También Yoshimoto y cols. (2000) encontraron resultados similares pero midiendo DA en el núcleo central amigdalino.

Un sistema neuroquímico que parece también estar involucrado con los efectos motivacionales de los estímulos asociados al consumo del alcohol y que resulta alterado es el sistema de opioides endógenos (Smith & cols. 2002), específicamente el sistema de β-endorfinas, por lo que se ha sugerido que participan en las propiedades reforzantes del alcohol (DiChiara, 1997). Numerosos estudios han relacionado a la administración de alcohol con un incremento en los niveles extracelulares de β-endorfinas en el Acc. Estos opioides endógenos se sintetizan principalmente en el Núcleo Arcuato del hipotálamo, y estas células envían proyecciones a diferentes áreas cerebrales entre las que se encuentran el ATV y el Acc. Por otro lado, existen tres clases de receptores a opioides en el cerebro, μ, δ y κ, siendo los de tipo μ y δ con los que las β-endorfinas tienen afinidad, y estos tipos de receptores se encuentran,

a su vez, en el ATV y en el Acc, además de en otras estructuras. Asimismo, se ha encontrado que administraciones agudas provocan un incremento en la liberación de β-endorfinas por parte del Núcleo Arcuato del hipotálamo y de la pituitaria. El papel que juegan los opioides, principalmente las β-endorfinas, en la adquisición del hábito de beber alcohol está relacionado con sus efectos sobre la actividad del ATV. Por una parte, las neuronas GABAérgicas de esta estructura están inhibiendo de manera tónica a las neuronas dopaminérgicas; así que cuando se estimulan los receptores de tipo μ, localizados en el cuerpo de las neuronas GABAérgicas, por efecto de las β-endorfinas que han sido liberadas por el Núcleo Arcuato del hipotálamo al consumir o administrar etanol, provocará una inhibición de las interneuronas GABAérgicas, que a su vez, cesarán de inhibir a las neuronas dopaminérgicas permitiendo la liberación de DA en el Acc, entre otras estructuras. Esta liberación puede incrementarse también, con la estimulación de los receptores μ y δ en el Acc por β-endorfinas, también originadas en el Arcuato (Gianoulakis, 2004). Este tipo de efectos también se han descrito en el ATV con respecto al consumo o administración de otras drogas de abuso (DiChiara, 1997; Grace, 2000; Harris & cols. 1992; Lodge & Lawrence, 2003).

Como se ha mencionado anteriormente, se ha demostrado que los efectos reforzantes de diferentes drogas de abuso, entre ellas el alcohol, estimulan la transmisión de DA desde el ATV. Esta estructura forma parte del llamado Circuito Recompensante. Sus componentes principales son: ATV, Acc, núcleos septales, amígdala (Ami), hipocampo, hipotálamo lateral, corteza prefrontal (CPF), corteza entorrinal y corteza temporal (fig. 1) (Fernández-Espejo, 2002; Ahn & Phillips, 1999; Weiss & Porrino, 2002; Cooper, 2002). También se ha relacionado a este sistema con los aspectos consumatorios de una recompensa natural como son los estados anabólicos y relajantes, la conducta sexual, la ingesta y/o bebida, así como las propiedades calmantes, narcóticas y de analgesia de los opiáceos (DiChiara, Acquas & Carboni, 1998).

Bassareo, de Luca y Di Chiara, (2002) encontraron que hay una respuesta diferente de la transmisión de DA en áreas terminales de sistema recompensante según el valor motivacional y novedad de los estímulos que se pueden presentar. Especialmente la respuesta de DA en la corteza del Acc es

una función integrada del valor motivacional y la novedad, mientras que el núcleo del Acc y la CPF son los que dan una expresión del valor motivacional genérico al estímulo, es decir, que tenga o no un valor especial.

Aparentemente también la activación de este sistema esta determinada no sólo por la recompensa que el animal recibe, sino también por la recompensa que piensa recibir (Richardson & Graton, 1998).

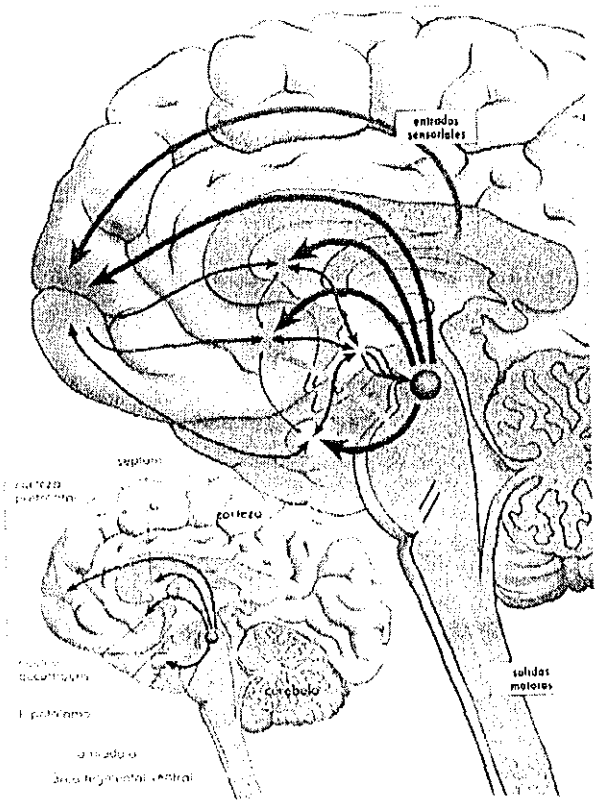


Fig. 1: Sistema Recompensante. Las flechas verdes la DA que es liberada desde el ATV hasta el séptum, el Acc, la Ami y la CPF gracias a una señal anunciadora que se le ha dado un tratamiento sensorial en la corteza. El Acc interviene en la actividad motora del animal. La CPF está implicada en el enfoque de la atención. Todos estos objetivos están interconectados e inervan el hipotálamo, informándole de la presencia de la recompensa. (Tomado de Tassin, 1998)

2.3 NÚCLEO ACCUMBENS

Ésta es una estructura que, en humanos, se encuentra formando parte del estriado ventromedial, que está rodeando la base del cuerno anterior del ventrículo lateral, así mismo hacia la región medial está en contacto con el séptum. En rata, se puede describir como una subdivisión anteromedial del estriado ventral que se extiende sobre toda la extensión longitudinal del estriado, y se caracteriza por una dispersión pronunciada de fascículos de la cápsula interna. El término estriado ventral incluye al Acc y al tubérculo olfatorio. En su parte rostral bordea al núcleo olfatorio anterior, y a todo lo largo de su extensión longitudinal se encuentra ventral al tubérculo olfatorio (fig. 2) (Domesick, 1981).

Esta estructura está integrando funciones límbicas con el sistema motor extrapiramidal, y aparentemente tiene un papel en la integración entre motivación y acción motora (interfase limbico-motora), que recibe entradas de todas las estructuras mesencefálicas e integra estas entradas para calcular la probabilidad y magnitud de una recompensa esperada y decidir si se debe o no iniciar el movimiento para obtenerla; así también provoca respuestas motoras voluntarias, motoras viscerales y hormonales (Fernández-Espejo, 2000; Ikemoto & Panksepp, 1999; Jackson & Moghaddam, 2001; Koob, 1998; Korzeniewska, Kasicki & Zagrodzka, 1997; DiChiara, 1997). También cumple una función muy importante mediando, no sólo efectos reforzantes agudos de las drogas, sino que también puede estar involucrado en aspectos motivacionales de la abstinencia a las drogas y opioides (Chieng & Williams, 1998; Koob, 1998). Los cambios en los niveles de DA en el Acc se han caracterizado durante el consumo de drogas de abuso, incluyendo el alcohol (Olive, 2001; Tassin, 1998); también se ha sugerido que estos cambios participan en la amplificación de procesos integrativos de procesos de acercamiento-búsqueda que son provocados y guiados por estímulos ambientales (Ikemoto & Panksepp, 1999).

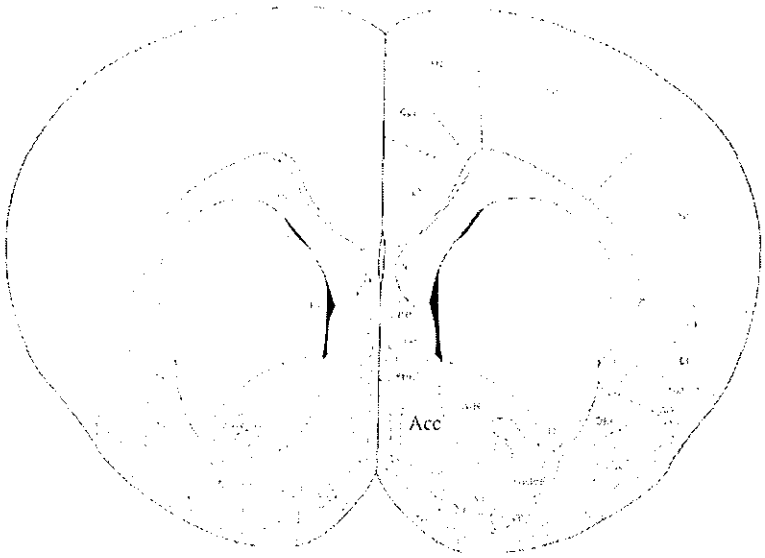


Fig. 2: Corte coronal del cerebro de rata donde se aprecia el Núcleo Accumbens y las regiones que lo constituyen a una distancia de 1.7mm anterior a Bregma. (Tomado de Paxinos y Watson, 1997)

El Acc posee proyecciones hacia el ATV, que funcionan como reguladoras de la actividad de las neuronas dopaminérgicas, cuya función se ha descrito como involucrada en la orientación, iniciación del movimiento y presentación de una recompensa esperada (Cooper, 2002). Esta estructura interactúa con tres sistemas principales cerebrales: recibe información motivacionalmente relevante desde el sistema septo-hipocampal, que está involucrado en el aprendizaje y la memoria. El Acc enfoca esta información a otras partes de la amígdala extendida y al sistema estriado-pálido para provocar respuestas motoras voluntarias, respuestas motoras viscerales y respuestas hormonales (DiChiara, 1997). Según Ikemoto y Panksepp, el Acc es por lo menos uno de los sitios que median el déficit de ejecución dependiente de la experiencia (Ikemoto & Panksepp, 1999).

Se ha postulado que para que se presenten los efectos recompensantes asociados con la acción estimulante del consumo en pequeñas cantidades de alcohol es necesaria la estimulación de la transmisión de DA en el Acc (Weiss & Porrino, 2002).

El Acc tiene dos sectores funcionales: el centro y la corteza (DiChiara, 1997; Gil-Verona & cols. 2003; Ikemoto & Panksepp, 1999).

La parte del núcleo, tiene un papel en la integración de respuestas motoras (DiChiara, 1997; Grace, 2000). Tiene eferentes al pálido ventral dorsolateral (GABAérgicas), al núcleo entopeduncular, a la parte lateral del ATV y a la susbstancia nigra (Grace, 2000; Ikemoto & Panksepp, 1999). Sus aferencias corresponden de la corteza motora (glutamatérgicas), que son bastante notables en la cuestión de la integración de respuestas motoras; y dopaminérgicas de la sustancia nigra (Grace, 2000).

Sus aferencias provienen de la Corteza Prefrontal Medial, Amígdala, hipocampo, tálamo, entre estructuras frontales. En cuanto a sus aferencias provenientes de áreas mesopontíneas, tenemos al ATV, el rafé dorsal y la formación reticular mesopontina. Así, la DA que se libera aquí viene de los cuerpos celulares de neuronas del área A10 en el ATV (Ikemoto & Panksepp, 1999).

La corteza establece numerosas conexiones con estructuras del sistema límbico y el hipotálamo, y es especialmente sensible a las drogas adictivas (Gil-Verona & cols. 2003). Sus eferencias van hacia el pálido ventro-medial —que a su vez inerva al tálamo dorsomedial, que inerva de manera casi específica a la CPF, que a su vez proyecta fibras al núcleo—, la amígdala extendida, el área preóptica lateral, el hipotálamo, núcleo entopeduncular, ATV, sustancia nigra mediodorsal pars compacta, formación reticular mesopontina y la sustancia gris periacueductal (Fernández-Espejo, 2000; Ikemoto & Panksepp, 1999). Recibe aferencias glutamatérgicas desde el hipocampo y la amígdala centromedial, así como dopaminérgicas desde el ATV y de la CPF infralímbica y prelímbica; es decir, actúa como "enlace" entre los dos territorios (Fernández-Espejo, 2000). Las acciones de la DA en la corteza del Acc, que ocurre en respuesta a estímulos naturales como la comida, puede tener un papel importante en el aprendizaje motivacional. Así, el aumento en la liberación de DA aquí inducida por reforzadores convencionales, provoca una rápida habituación, y a su vez, una presentación repetida del mismo estímulo ya no produce una liberación de DA (DiChiara, 1997; Ikemoto & Panksepp, 1999). Se puede decir que la DA en el Acc es muy importante en generar experiencias hedónicas (placer consumatorio) (Ikemoto & Panksepp, 1999; Richardson & Gratton, 1998). La magnitud de la actividad de la DA puede determinar el nivel general de motivación y el esfuerzo que el individuo puede llevar a cabo por conseguir la

recompensa. La inyección intravenosa de cocaína, morfina o anfetamina tiene como consecuencia una mayor liberación de DA en la corteza del Acc (Gil-Verona & cols. 2003). Se ha encontrado que si se compara la región de la corteza con el núcleo de esta estructura, la corteza típicamente tiene una respuesta mayor ante estímulos apetitivos, es decir, se han visto aumentos más rápidos y pronunciados en los niveles de DA en la corteza en animales que consumen alimento apetecible, durante su nivel de respuesta a la comida, explorando un ambiente novedoso, administrándose sustancias de abuso y mientras se reciben choques eléctricos en las patas (Ikemoto & Panksepp, 1999; Tassin 1998). Ward, Somerville y Clifton (2000), encontraron que si se estimulan los receptores $GABA_B$ de la región de la corteza del Acc se producía una fuerte respuesta a alimentarse, con lo que sugieren que el Acc juega un papel muy importante en el sistema neural de control de la conducta de ingesta de la rata.

2.4 EL ÁREA TEGMENTAL VENTRAL

El área tegmental Ventral (ATV), está situada en la formación reticular mesencefálica que es adyacente al núcleo rojo y a la sustancia nigra (fig. 3). El ATV está compuesta principalmente por neuronas dopaminérgicas (grupo celular A10) pero también contiene neuronas no dopaminérgicas entremezcladas. Como se mencionó anteriormente, inerva diversas estructuras del cerebro anterior y también del tallo cerebral. Esta estructura es una de las principales fuentes de DA en el cerebro, también inerva diferentes estructuras en el telencéfalo, entre ellas estructuras que pertenecen al sistema recompensante, específicamente al Acc. Así es el origen del sistema recompensante, por lo tanto es blanco de acción del alcohol y de otras drogas de abuso (Cador & cols. 1999; DiChiara, 1997; DiChiara, Acquas & Carboni, 1998; Fernández-Espejo, 2000; Gil-Verona & cols. 2003; Ikemoto & Panksepp, 1999; Kiianmaa & cols. 2003; Richardson & Gratton, 1998; Tassin, 1998; Tizabi & cols. 2002; Tomkins & Selles, 2001). Como se ha mencionado anteriormente, el ATV envía proyecciones topográficas moderadas al estriado donde provee una entrada dopaminérgica a casi cada neurona estriatal (Cooper, 2002).

Las neuronas de esta estructura exhiben una tasa de disparo estable. La mera presentación de una señal ambiental predictiva a un evento deseable, desencadena un disparo fásico en las neuronas dopaminérgicas. Además, si la recompensa no se presenta al tiempo que normalmente ocurre, se presenta una reducción breve de la actividad de la DA. Complementando las recompensas, un estímulo novedoso puede incluso estimular esta actividad fásica en estas neuronas, pero estas respuestas se habitúan rápidamente con presentaciones repetidas.

Asimismo, se ha postulado que un estímulo aversivo no condicionado, que provoca una conducta de escape directo o de evitación, debe desencadenar un disparo fásico de las neuronas dopaminérgicas que proyectan al Acc, y dicha actividad debe facilitar los procesos integrativos de búsqueda de tácticas para evitar dichos estímulos (Ikemoto & Panksepp, 1999). Se ha descrito que entre el 55 y el 70% de las neuronas dopaminérgicas del ATV pueden ser activadas fásicamente si se presenta un estímulo

condicionado que esté asociado con la recompensa alimenticia, mismo que incrementa la concentración de DA en el Acc (Cooper, 2002).

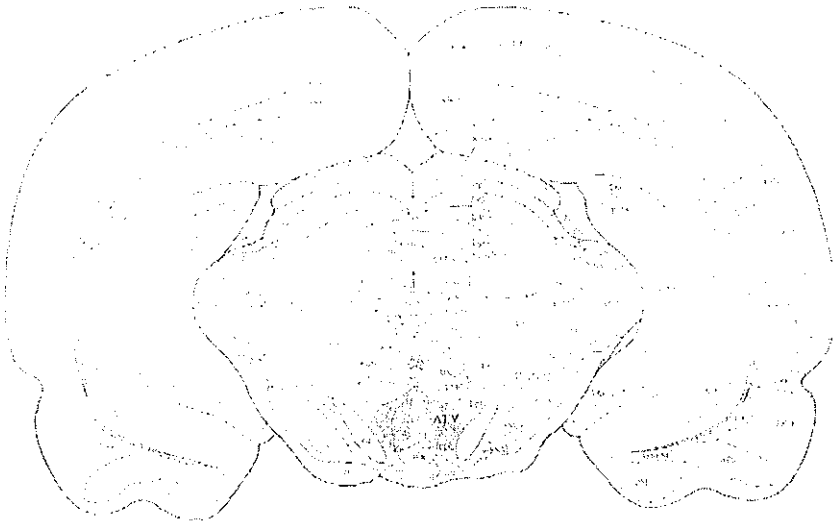


Fig. 3 Corte coronal del cerebro de rata donde se aprecia el Área Tegmental Ventral y las regiones que la constituyen a una distancia de 6.04 mm posterior a Bregma. (Tomado de Paxinos y Watson, 1997)

Las entradas excitatorias colinérgicas de células dopaminérgicas en esta estructura pueden ser importantes en los circuitos neuronales que modulan el comportamiento de recompensa natural y de drogas. Las aferentes colinérgicas conocidas a esta estructura provienen del área tegmental laterodorsal y parcialmente del núcleo pedunculopontino tegmental (Kiianmaa & cols. 2003).

2.5 ACTIVIDAD ELÉCTRICA Y SISTEMA RECOMPENSANTE

La CPF envía proyecciones excitadoras al ATV (a neuronas DA, GABA). Cambia su actividad de espigas sencillas a trenes fásicos cuando se da una instrucción que predice una recompensa futura. La Amy basolateral envía proyecciones excitadoras al Acc y al ATV. Cuando se presenta un estímulo reforzante novedoso se da una transición a trenes espontáneos. Un aumento en los flujos de DA provocan un incremento en el disparo de espigas en neuronas del Acc provocado por la ABL. La mayoría de las neuronas del Subículo del Hipocampo (SUB) disparan en trenes de potenciales de acción y pueden cambiar a modo de una sola espiga. Esta estructura envía proyecciones excitadoras al Acc, CPF, Amy, Hipotálamo. Indirectamente activa la actividad de las neuronas DA del ATV por medio de sus conexiones con el Acc. El Acc envía proyecciones GABA a las neuronas DA del ATV y sustancia nigra, funcionando como regulador dinámico del nivel del tono modulador dopaminérgico. Su actividad eléctrica puede cambiar de tasas de disparo muy bajas (0.1 Hz) de una espiga hacia actividad fásica en trenes, esto, asociado a orientación, inicio del movimiento y presentación de una recompensa esperada. Dentro del circuito las neuronas DA del ATV presentan disparos tónicos de 3-8 Hz, las neuronas piramidales del SUB presentan trenes periódicos de 100-300 Hz, las neuronas espinosas del Acc presentan disparos irregulares de muy baja frecuencia menores a 1 Hz. Las neuronas DA presentan activación fásica espontánea en respuesta a la presentación de una recompensa alimenticia. El 55-70% de las neuronas DA del ATV pueden activarse de forma fásica por la presentación de un estímulo condicionado asociado con un reforzante alimenticio. El disparo en trenes fásicos mayores a 10 Hz de las neuronas DA incrementa la concentración de DA en el Acc o estriado mucho más que el mismo número de impulsos a bajas frecuencias de 3-5 Hz. Se cree posible que este aumento en la liberación de DA sea provocado por el disparo fásico, ya que aumenta la liberación del transmisor. Por lo que, el modo de salida en trenes es un mecanismo amplificador que provee un mecanismo rápido y eficiente para incrementar el impacto de una señal provocando un aumento en su duración. Se ha reportado que el 90% de las neuronas DA del ATV

muestran trenes de disparo en ratas en movimiento libre. También se ha visto que estos trenes ocurren en ratas cuando se les presentan estímulos visuales o auditivos. En monos, se ha demostrado que estas neuronas presentan un aprendizaje relacionado con la recompensa por modulación de sus patrones de disparo en sus eferencias, que rastrea la predicción de eventos apetitivos. Por lo que las neuronas DA demostraron aprender por su habilidad a identificar errores en la predicción de los eventos asociados a recompensa. Los cambios en la actividad DA parecen surgir de un incremento global de la actividad promedio para toda la población neuronal DA. Aparentemente la actividad espontánea en trenes en neuronas DA ocurre bajo circunstancias relacionadas con estímulos ampliamente reguladas y a estados motivacionales no relacionados con estímulos. Se ha sugerido que la actividad espontánea en trenes es un mecanismo amplificador general, y parece que la mayoría de las neuronas de este circuito tienen una maquinaria molecular versátil que les permite cambiar del modo de disparos unitarios al incrementar la liberación del transmisor y promover la actividad dependiente de la plasticidad sináptica (Cooper, 2002).

En un estudio con ratas en libre movimiento, You y cols. (1998) encontraron que cuando se estimula la CPFm a frecuencias de 50 a 200 Hz aumentaban las concentraciones de colesistokinina en el Acc, siendo mayor la concentración conforme aumentaba la frecuencia de estimulación. También encontraron que a frecuencias de 50 Hz o mayores se elevaban las concentraciones extracelulares del Glu también en el Acc. Mientras que para la DA la frecuencia de estimulación con mayores aumentos iba de 25 a 400 Hz.

Yang y Mogenson (1984) encontraron que estimulando el subículo ventral del hipocampo a una frecuencia de 0.5 -1.5 Hz con una intensidad de 300-80μA, provocó que neuronas de la parte medial del Acc, que eran silenciosas con descargas espontáneas ocasionales, presentaran una espiga sencilla o una ráfaga de 2-3 espigas ocasionalmente. En cambio, en las fronteras dorsal y ventral y en el área adyacente al séptum lateral, se registraron células con una actividad espontánea de 8-12 espigas por segundo. Estas células se veían inhibidas cuando se estimulaba el SUB ventral del hipocampo con pulsos sencillos de 1.5 Hz. Asimismo, cuado se estimulaba el ATV se observó una atenuación de la respuesta de las células del Acc medial

por estimulación hipocampal, mientras que en neuronas en la frontera dorso-medial y ventral del Acc no se vio afectada la estimulación del hipocampo por esta estimulación del ATV.

En un estudio electroquímico, Richardson y Gratton (1998), midieron los niveles de excitabilidad en la CPFm por medio de los niveles de DA en relación con incentivos alimenticios. Encontraron un aumento en la señal asociado con el consumo del alimento después de la presión de una palanca, volviendo la señal a niveles parecidos o un poco aumentados observados al momento de la presión de la palanca. Observaron también que si se retrasa la presentación del incentivo la señal aumenta considerablemente hasta el momento que se recibe finalmente el incentivo. Estos autores concluyeron que la activación DA meso-CPF está determinada por la recompensa en sí y por la recompensa que espera recibir, y estas neuronas se activan cuando la estructura temporal de una asociación aprendida se ve alterada. Incluso se concluye que la transmisión de DA a la CPF no está tan fuertemente influenciada como la DA del meso-Acc por el valor incentivo de las respuestas.

Asimismo, se han descrito efectos diversos y contradictorios de la DA en el Acc. Algunos estudios reportan que la activación de los sistemas dopaminérgicos o de los receptores pueden tanto incrementar (Gonon & Sundstrom, 1996) o reducir la actividad de disparo de las neuronas del Acc. Al parecer, aún cuando se ha descrito que de manera típica la DA suele tener efectos excitatorios, estos efectos suelen estar acompañados por una reducción en la excitabilidad o disminución en el disparo del potencial de acción (Yim & Mogenson, 1988). También existe cierta evidencia de que la función de la DA sobre el Acc es llevar a cabo una inhibición tónica sobre sus neuronas (Goto & O'Donnell, 2001; Kiyatkin & Rebec, 1999). Sin embargo, también se ha mencionado, apoyado de numerosos estudios, que la DA no tiene un efecto simple de excitación o inhibición de la actividad de las neuronas del Acc, sino que actúa como modulador de otras entradas, como de la CPF, del Hipocampo y de la Amy (Brady & O'Donnell, 2004; Floresco y cols., 2001; Goto & O'Donnell, 2001).

2.6 *EEG Y CORRELACIÓN*

El electroencefalograma (EEG), el electrocorticograma (registro similar al EEG, pero directamente sobre la corteza cerebral) y la actividad multiunitaria (MUA) son técnicas de registro de actividad bioeléctrica que han probado ser de gran utilidad en el estudio de la organización funcional del cerebro. Estas técnicas permiten analizar los cambios y/o similitudes de los parámetros EEG que ocurren en las diferentes estructuras cerebrales durante estados fisiológicos o conductas específicas y por lo tanto, es posible obtener información acerca de la dinámica funcional que prevalece en un circuito neural específico. El electroencefalograma (EEG) es una técnica que ha probado ser de gran utilidad en el estudio de la organización funcional del cerebro. Se ha descrito que es un resultado multifactorial de influencias inhibitorias y excitadoras, de aferencias corticales y subcorticales, que interactúan con las características de una red neuronal determinada.

Uno de los principales métodos de análisis del EEG es la aplicación de la Transformada Rápida de Fourier (TRF) que proporciona el valor de la amplitud de los componentes de frecuencia del EEG, los cuales, se pueden agrupar en bandas de frecuencias particulares. El estudio de las relaciones funcionales entre dos regiones cerebrales ha sido un concepto clave desde el desarrollo del electroencefalograma (Guevara & Corsi-Cabrera, 1996; Shaw, 1984; Corsi-Cabrera & cols. 2000; Fernández-Guasti & cols. 2003; Leocani & Comi, 1999).

Se ha considerado que una actividad neuronal compartida por dos áreas corticales, ya sea por información aferente similar, procesamiento semejante de la información o un alto grado de conectividad entre ellas, se reflejaría en una actividad EEG muy parecida y, por el contrario, en la medida en que los procesos neurofisiológicos subyacentes sean diferentes, las señales EEG de las dos áreas corticales también lo serán. Es decir que mientras mayor sea la relación funcional entre las dos áreas, más semejante será su actividad. Esto incluye el estudio de interrelaciones entre diferentes tipos de regiones corticales en relación a estimulación sensorial, movimientos voluntarios, efectos de drogas y un amplio rango de problemas clínicos, así como los diferentes

niveles de alertamiento y sueño. Se han utilizado animales para investigar los mecanismos por los que las diferentes ondas del EEG se generan, esto a través del estudio de las relaciones entre la corteza y las estructuras subcorticlaes, también para investigar las interrelaciones entre actividad multiunitaria y unitaria (Grindel, 1982; Shaw, 1984; Corsi-Cabrera, González-Rudo & Molina, 1988; Guevara & cols. 1997; Guevara & Corsi-Cabrera, 1996).

Aunque los términos correlación y coherencia se tratan frecuentemente como sinónimos, en realidad existen varias diferencias en el procedimiento para su cálculo y en los resultados que arrojan. Una baja correlación refleja una diferencia funcional mayor y una alta correlación refleja un funcionamiento en una forma más homogénea (Guevara y cols. 1997).

Se ha descrito que la coherencia muestra información en la estabilidad de la relación entre dos señales: si no existe variación a lo largo del tiempo en la relación el valor de la coherencia permanece uniforme no obstante la diferencia clara en fase; el cálculo de la coherencia involucra elevar al cuadrado la señal por lo que se pierde la polaridad de la señal. Por otro lado, la correlación puede calcularse en un solo segmento y es sensible tanto a la fase como a la polaridad, independientemente de las amplitudes. Por su lado la coherencia debe calcularse para varios segmentos. Sin embargo, bajo condiciones fisiológicas normales ambos métodos arrojan resultados similares.

Se ha propuesto que la correlación entre dos regiones corticales puede indicar, además de aferencia, un cambio en el estado funcional en una o ambas regiones; también, una correlación alta o coherencia entre dos áreas que se han registrado implica un mayor grado de similitud en la actividad eléctrica y ha recibido diferentes aplicaciones; se ha interpretado que refleja una alta cooperación a través de conexiones intercorticales entre las dos regiones involucradas; o una diferenciación funcional muy baja de las redes neurales implicadas. Sin embargo, la actividad eléctrica en curso, y en consecuencia la correlación en el EEG, refleja de manera burda el estado funcional del cerebro, pero no descubre las causas específicas responsables del nivel de correlación. Si se toma en cuenta que la actividad eléctrica en curso es un producto multifactorial que incluye; volumen de conducción, características intrínsecas de los elementos neurales como el tipo de población neuronal y las propiedades membranales intrínsecas, la organización de la red

neuronal como los circuitos locales, los elementos inhibitorios y excitatorios, la retroalimentación negativa mediada por interneuronas y propiedades de filtro y las aferencias que incluyen aquellas de generadores subcorticales, aferentes sensoriales y conexiones intracorticales cortas y largas; entonces, un alto nivel de correlación puede ser el resultado de uno de estos factores o de todos juntos. Por lo tanto, no es posible saber si refleja una alta cooperación o una baja diferenciación o incluso ambas. El grado de correlación entre dos regiones corticales indica el grado de similitud entre la actividad EEG en ambos sitios, que a su vez, es el resultado de los estados funcionales de las redes neurales. Aún cuando una alta correlación puede ser el resultado de alta interconectividad funcional entre dos áreas, una callostomía no siempre induce un descenso en la correlación interhemisférica entre la mitad derecha e izquierda, lo que sugiere que la correlación interhemisférica está también influenciada por conexiones subcorticales y por una organización funcional y especialización de dos redes (Corsi-Cabrera & cols. 1996; Guevara & cols. 1997).

Ambos tipos de análisis, correlación y coherencia, se han empleado para comparar la actividad EEG entre diferentes regiones cerebrales bajo diferentes estados conductuales, como son el estado de alerta y las diferentes fases del sueño, así como los cambios EEG en respuesta a la estimulación sensorial, durante la ejecución de actividades motoras voluntarias y de tareas cognitivas (Corsi-Cabrera, González-Rudo & Molina, 1988; Corsi-Cabrera & cols.1997a; Corsi-Cabrera, Solís-Ortíz & Guevara, 1997b; Guevara & cols. 1985; Guevara & cols. 2000; Gutiérrez & Corsi-Cabrera, 1988). En el aspecto clínico, la correlación y la coherencia han sido de utilidad para investigar las alteraciones características de diversas patologías, como por ejemplo tumores cerebrales, coma post-traumático, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, etc. En otros trabajos se han podido establecer diferencias electrocorticográficas entre sexos y entre sujetos de edades diferentes (Leuchter & cols. 1987; Rémond, 1980).

El análisis de correlación de Pearson es un método que ofrece información equivalente a la coherencia, pero en el dominio del tiempo. Puede calcularse en un solo segmento o en varios y es sensible tanto a fase como a polaridad, independientemente de las amplitudes. Sin embargo, bajo

condiciones fisiológicas normales, no se pueden esperar grandes asimetrías en la potencia (Guevara & cols. 1997).

El análisis de coherencia se calcula con base en los espectros de frecuencia, obtenidos a través de la TRF, y se ha empleado para establecer una posible relación funcional entre diferentes regiones del cerebro, mediante el análisis de la relación de fase entre las señales electroencefalográficas. Como ya se ha descrito, otorga información similar a la correlación, pero tiene la ventaja de mostrar la covarianza entre dos señales como una función de la frecuencia en un período corto. Los estudios de coherencia se han desarrollado satisfactoriamente en muchos campos, incluyendo aquellos que tratan con funciones cognitivas y desórdenes psiquiátricos (Guevara & cols. 1997).

Asimismo, la coherencia es sensible tanto a los cambios de potencia como a los cambios en las relaciones de fase, si cualquiera que cambie, la potencia o la fase, de una de las señales, el valor de la coherencia se muestra afectado. Por otro lado, el valor de la coherencia para un solo segmento es siempre uno, no importando una relación verdadera en la fase y las diferencias en la potencia entre ambas señales. A través de segmentos sucesivos la coherencia depende de la potencia y la fase de las dos señales. Si no existe variación a través del tiempo con respecto a la relación original, el valor de la coherencia permanece en la unidad (1). Esto significa que la coherencia no proporciona información directa en la verdadera relación entre las dos señales, pero solo en la estabilidad de esta relación con respecto a la asimetría de la potencia y la relación en la fase (Guevara & Corsi-Cabrera, 1996).

La utilidad de los análisis de coherencia y correlación para tratar de determinar el grado de conectividad anatómica y/o funcional entre diferentes estructuras que conforman a sistemas neurales específicos ya ha sido mostrada al menos en dos estudios. Uno de ellos es el de Wang y cols. (2000), en el cual, mediante un análisis de coherencia electroencefalográfico, mostraron que las conductas anormales observadas en ratas con esquizofrenia inducida por metanfetaminas, son el resultado de la interacción disfuncional entre el ATV y la corteza prefrontal medial (CPFm); durante los estados de hiperactividad el flujo de información fue desde la CPFm al ATV, en tanto que en los estados de conducta estereotipada, el flujo de información fue del ATV a la CPFm. En otro estudio se determinaron los correlatos electrofisiológicos de

las interacciones entre las diferentes estructuras que constituyen al sistema de integración límbico-motora o también denominado sistema de transición de la motivación a la acción propuesto por Mogenson (Mogenson, Jones & Yim, 1980; Mogenson & Yang, 1991). En este último trabajo, se mostró que la fuerza de la correlación entre las diferentes estructuras del circuito límbico-motor varió, dependiendo del contexto motivacional placentero o displacentero en el que se encontrara la rata.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Numerosos estudios han mostrado que en respuesta a la intoxicación de alcohol y de otras drogas de abuso, así como durante la ejecución de conductas reforzantes (como la ingesta o la conducta sexual), ocurre un incremento en los niveles extracelulares de dopamina tanto en el área tegmental ventral (ATV) como en el núcleo accumbens (Acc).

La inervación dopaminérgica que va del ATV al Acc conforma a la denominada vía dopaminérgica mesoaccumbens, el cual, a su vez, forma parte del circuito recompensante o de reforzamiento que se ha implicado en los procesos reforzantes de diversas conductas.

En la rata, la conducta sexual es una conducta motivada y reforzante, mientras que con respecto a la ingesta de alcohol existe controversia, ya que así como hay varios reportes que sugieren un claro efecto reforzante de esta sustancia en roedores, existen también otros tantos estudios que ponen en duda tal efecto.

El interés de realizar esta investigación radica en el hecho de que ante situaciones conductuales o fisiológicas tan diferentes (intoxicación de alcohol y conducta sexual) ocurre un evento neuroquímico similar, aún cuando es muy probable que ambas situaciones tengan un diferente significado motivacional o reforzante para la rata. Es probable que aún cuando en ambas situaciones ocurra el incremento dopaminérgico, el funcionamiento particular y la relación funcional entre ambas estructuras sea diferente, lo cual fundamentaría las diferencias motivo-emocionales que manifiesta la rata en cada condición.

Existen varios reportes que han mostrado que el análisis de correlación electroencefalográfica permite determinar el grado de conectividad anatómica y/o funcional entre diferentes estructuras que conforman a sistemas neurales específicos, dando un índice de la relación funcional entre estructuras. Considerando lo anterior, en este estudio registramos simultáneamente la actividad electroencefalográfica del ATV y del Acc durante tres situaciones fisiológica o motivacionalmente diferentes, la conducta sexual, la intoxicación forzada con alcohol y el consumo inducido de una solución de alcohol al 10% con el fin de determinar las posibles diferencias que deben ocurrir en la

interacción funcional de estas estructuras en relación a las diferentes situaciones motivacionales.

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL

Analizar a través del EEG la interacción funcional característica entre el área tegmental ventral y el núcleo accumbens durante tres situaciones motivacionalmente diferentes, la conducta sexual, la intoxicación aguda y el consumo voluntario inducido de alcohol en la rata macho.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1 Conocer la interacción funcional característica entre el área tegmental ventral y el núcleo accumbens durante la ejecución sexual de la rata macho, específicamente en el intervalo Inter-intromisión.

2 Conocer la interacción funcional característica entre el área tegmental ventral y el núcleo accumbens durante los efectos de la administración aguda de alcohol.

3 Conocer la interacción funcional característica entre el área tegmental ventral y el núcleo accumbens después del consumo voluntario inducido de una solución de alcohol al 10%.

5. *HIPÓTESIS*

La interacción funcional entre el área tegmental ventral y el núcleo accumbens presentará un incremento durante las conductas motivadas de ejecución sexual y consumo inducido de alcohol, en tanto que durante los efectos agudos del consumo forzado de alcohol la correlación entre ambas estructuras presentará una disminución.

6. *MÉTODO*

6.1 ANIMALES

Se utilizaron en total 34 ratas macho de la cepa Wistar adultos que han sido procreados en nuestro bioterio para mayor control de edad. Después del destete, los machos se hospedaron en cajas medianas de acrílico transparente con cama de aserrín en grupos de cinco sujetos. Todos los animales se mantuvieron bajo un ciclo invertido de luz-oscuridad (12hr luz y 12hr oscuridad) a una temperatura de 24 ± 2°C, con agua y alimentación *ad libitum*. Posteriormente, los machos fueron sometidos a pruebas de conducta sexual, para que todos cumplieran con el criterio de ser sexualmente expertos (cuando el macho ha completado en dos sesiones anteriores de conducta sexual hasta eyaculación).

6.2 IMPLANTE DE ELECTRODOS

Se utilizaron ratas macho adultas, sexualmente expertas, de aproximadamente 90 días cada una. Fueron implantadas a permanencia con electrodos monopolares de acero inoxidable (200 micras de diámetro) aislado en toda su longitud, a excepción de la punta que tiene descubierta la superficie de su sección trasversal.

Cada macho se anestesió con pentobarbital sódico (35 mg/Kg, ip), y siguiendo las coordenadas estereotáxicas del atlas de Paxinos y Watson (1997) fueron implantados bilateralmente en el área de la corteza del *Núcleo Acumbens* (Acc) (1.7 mm posterior a bregma, 0.8 mm lateral a la línea media y 7.2 mm por debajo de la dura madre); y en el *Área Tegmental Ventral* (ATV) (5.8 mm posterior a bregma, 0.5mm lateral a la línea media y 8.2 mm por debajo de la dura madre). Se colocaron, además, dos tornillos de acero inoxidable, uno en la parte más anterior del cráneo que sirvió como electrodo de referencia, y otro en la parte más posterior que sirvió como electrodo de tierra. Las salidas de los electrodos se soldaron a un conector hembra miniatura, el cual se fijó al cráneo con cemento dental. Se permitió un tiempo de recuperación de 7-8 días.

Durante todo el experimento, cada rata implantada fue mantenida en una caja individual de acrílico transparente con una cama de aserrín, con agua y alimento *ad libitum*.

Las hembras que se utilizaron en los registros de conducta sexual fueron hembras que estuvieron sometidas a un tratamiento hormonal con valerato de estradiol disuelto en aceite de maíz que se administró de manera subcutánea cada tercer día (0.5 µg/05ml). Para asegurar el estado receptivo de la hembra, se le administró una inyección subcutánea de progesterona (500 µg/0.05 ml) tres horas antes de iniciar los registros de conducta sexual (Edwards D.A. & Davis A.V. 1997).

6.3. REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL

Las salidas de todos los electrodos de registro de la actividad eléctrica cerebral estuvieron conectados a los dispositivos de entrada de un polígrafo Grass 7B, del cual, las señales una vez amplificadas y filtradas pasaron a un convertidor analógico digital (modelo PCL-812) que funcionó como interfase hacia una microcomputadora, donde se instalaron programas computacionales elaborados ex-profeso para la captura simultánea del EEG de las dos estructuras cerebrales (Acc, ATV).

La captura del registro electroencefalográfico se realizó a una frecuencia de muestreo de 1024 Hz, en épocas de 2 segundos. El filtro pasa bajas estuvo situado en 30 Hz y el pasa altas en 1Hz.

Tres o cuatro días antes de llevar a cabo los registros experimentales, cada rata fue sometida a una sesión de adaptación al cuarto de registro y al cable de conexión que duró 30 minutos, así como una prueba de conducta sexual para corroborar que el implante no afectó su ejecución sexual.

Para permitir la adaptación, todos los animales se mantuvieron en el cuarto de registro por lo menos media hora antes de las pruebas. Posteriormente el sujeto se colocó dentro de la caja de registro y se conectó al polígrafo. Se llevaron a cabo los registros que se describen a continuación, con una diferencia de 7 días entre ellos. Estos registros se realizaron contrabalanceados, de forma que la mitad de los sujetos realizaron primero el registro de conducta sexual y pasada una semana el registro de intoxicación

alcohólica. La otra mitad de los sujetos realizaron los registros de manera inversa, es decir, primero el registro de intoxicación alcohólica y una semana después el registro de conducta sexual. Los registros de conducta sexual y administración forzada de alcohol iniciaron con un registro basal vigilia-quieto después de cinco minutos de adaptación, en el que se capturaron 30 segmentos de dos segundos de EEG.

DISEÑO EXPERIMENTAL

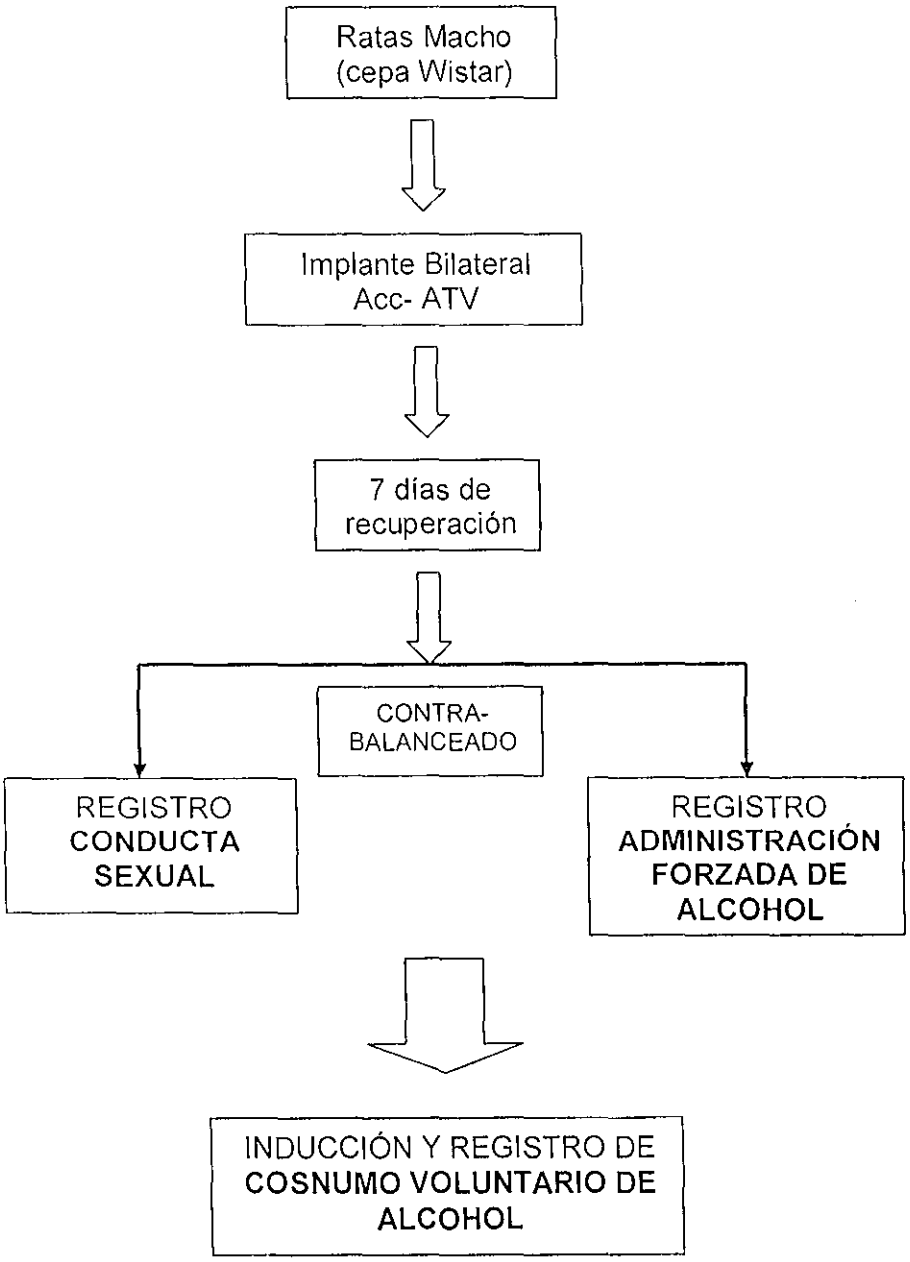


Fig. 4: Diseño Experimental

6.3.1 Registro de conducta sexual:

Antes de la prueba de conducta sexual, a cada sujeto se le inyectó intra peritonealmente (i.p.) un volumen de solución isotónica igual al que se inyectó de la solución de alcohol, esto para imitar las condiciones y tener un registro control para el registro de intoxicación alcohólica. Inmediatamente después se colocó a la rata en su caja habitación en el cuarto de registro, donde se capturaron 60 segmentos de 2 segundos a partir del minuto 15 y hasta el minuto 25 posterior a la inyección. Una vez terminado este registro, se cambió al macho a una caja grande de registro que tenía una división de acrílico transparente con orificios pequeños, donde también se introdujo una hembra receptiva, de manera que se le permitió al macho verla, oírla y olfatearla, pero no obtuvo acceso a ella (Fig. 5); durante este periodo se tomaron 60 segmentos de 2 segundos de EEG mientras el macho estaba en vigilia-quieto.

Fig. 5 Cámara dividida donde el macho puede ver, oler y escuchar a una hembra receptiva pero no tiene acceso a ella.

Posteriormente se removió la división y se le permitió la interacción sexual hasta que el macho realizó dos intromisiones, momento en el que se retiró a la hembra por 2 minutos, periodo en el que se tomaron segmentos de dos segundos mientras el macho se encontraba quieto. Al concluir este tiempo

se reincorporó a la hembra y se permitió reiniciar la interacción sexual hasta lograr otra intromisión, momento en que nuevamente la hembra fue retirada y se registraron segmentos de EEG durante un máximo de 2 minutos sin hembra. Esto se repitió hasta completar 60 segmentos de EEG durante este intervalo, llamado intervalo inter intromisión (I.I.I.), pero que para efectos prácticos, en el análisis del EEG se nombró como post intromisión (PI). Posteriormente se le permitió al macho continuar con la conducta copulatoria. Una vez que el macho eyaculó, la hembra fue retirada y se tomaron 60 segmentos de EEG durante el Intervalo Post-Eyaculatorio (P-E), sobre todo durante los primeros 3 a 5 minutos que corresponden al periodo refractario absoluto, lo cual fue importante ya que la toma de segmentos se realizó en vigilia-quieto (ver figura 6).

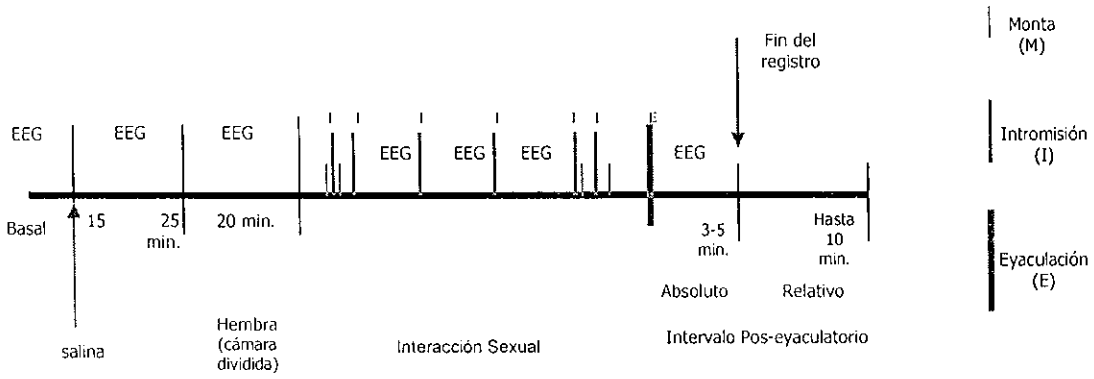


Fig. 6: Procedimiento del Registro de Conducta Sexual.

6.3.2 Registro de administración forzada de alcohol:

Este registro inició nuevamente con un registro basal durante el estado de vigilia-quieto. Posteriormente, a los sujetos se les administró vía intra peritoneal (i.p.) una dosis de alcohol de 0.75 g/kg a una concentración de 15% (v/v). Inmediatamente después, se volvieron a conectar los sujetos y se capturaron 60 segmentos de dos segundos desde el minuto 1 al 15 después de la inyección; otros 60 segmentos se tomaron del minuto 15 al 25; y finalmente fueron tomados otros 60 segmentos del minuto 25 al 60. Todos los segmentos se tomaron durante la conducta de vigilia-quieto (ver figura 7).

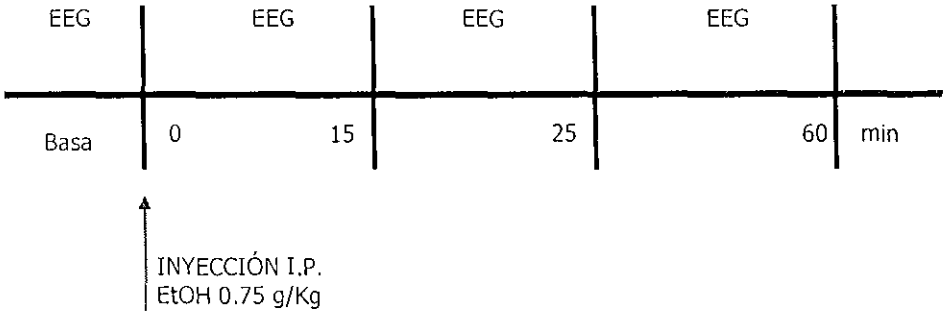


Fig.7: Registro de Administración Forzada de Alcohol

6.3.3 Inducción al consumo de alcohol:

Una semana después de terminar los dos registros anteriores todos los sujetos fueron sometidos a un periodo de inducción al alcohol. Este proceso no se ve afectado por la administración aguda realizado previamente, esto basado en dos estudios. Uno elaborado por Scott y cols. (1994) en el que repetidas administraciones i.p. se realizaron a lo largo del estudio sin detectar algún efecto negativo correspondiente a un aprendizaje aversivo a los efectos de la intoxicación alcohólica. Por su parte, Slawecki (2002), expuso a ratas macho adolescentes a vapores de alcohol, y cuatro semanas después se les administró de manera aguda alcohol en repetidas ocasiones, separadas por 72 horas y con diferentes dosis, tampoco reportando efecto alguno de una exposición anterior sobre las inyecciones i.p.

El proceso de inducción constaba de tres Fases (ver figura 8). La Fase I consistía en colocar a cada rata dos bebederos, siendo un consumo voluntario (CV), uno con agua y otro con una solución de alcohol al 6% volumen/volumen (v/v) durante dos días. Los siguientes dos días se incrementó la concentración de la solución de alcohol a 8% (v/v); y los posteriores dos días se incrementó nuevamente la concentración de alcohol al 10% (v/v). La cantidad de esta solución y de agua ingerida se midió diariamente a la misma hora y se repuso el líquido ingerido. Durante la Fase II las ratas fueron sometidas a un segundo periodo de inducción en el que se alternó un consumo forzado (CF), en el que solo se tuvo acceso a una solución de alcohol al 10% (v/v) y un consumo voluntario, en el que se le permitió consumir agua o alcohol. Este tratamiento fue repetido cuatro veces, de manera que en total tuvieron cuatro días de consumo forzado de la solución de alcohol a 10% (v/v) y cuatro días de consumo voluntario, esto para promover el consumo voluntario por parte del sujeto. Finalmente, la Fase III, que se consideró como Línea Base ya que permitió la estabilización del consumo voluntario diario de alcohol en una concentración de 10% (v/v). Este proceso duró 7 días, durante los cuales los sujetos tuvieron acceso tanto a la botella que contenía la solución de alcohol como a la botella que solo contenía agua. Pasado este tiempo las ratas fueron sometidas a privación total de líquidos durante 23 horas. Cumplido este periodo de privación se le permitió al sujeto tener acceso a consumo voluntario de alcohol durante media hora, para inmediatamente después realizar el

registro electroencefalográfico durante los treinta minutos siguientes, separando los primeros 15 minutos, del minuto 15-20 y los últimos 10 minutos (20-30 min.) (Fig 8).

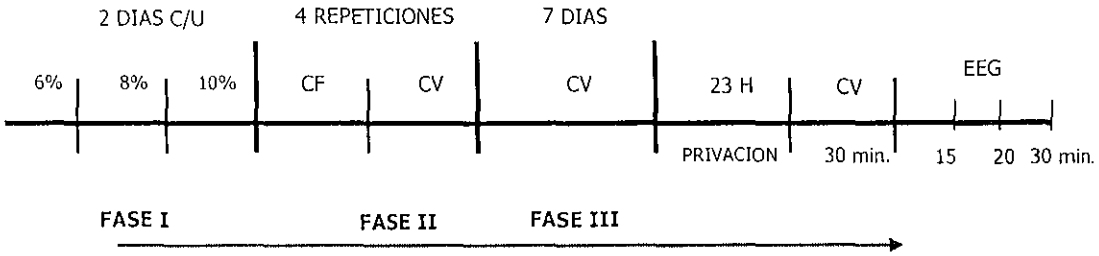


Fig. 8 Proceso de inducción y Registro de Consumo Voluntario de Alcohol. (CV: consumo voluntario; CF: consumo forzado)

Todos los registros se realizaron utilizando el sistema de software CAPTUEEG (Guevara & col. 2000).

6.4. ANÁLISIS HISTOLÓGICO

La localización de la punta de los electrodos en las estructuras cerebrales se verificó histológicamente. Para ello, a cada animal se le administró una dosis letal de pentobarbital vía i.p. Posteriormente, los animales fueron perfundidos por vía intra-cardiaca con una solución de formalina al 10%. Veinticuatro horas más tarde se extrajeron los cerebros y permanecieron al menos por 40 horas en la misma solución.

Posteriormente se incluyeron en parafina y se realizaron cortes coronales de 50 μm de grosor en un microtomo. Los cortes fueron desparafinados y colocados en portaobjetos para posteriormente revisarse en un estereomicroscopio, donde se observó la trayectoria que el electrodo siguió, la cual se observó como una fina brecha que va desde la corteza a las estructuras subcorticales. Sólo aquellos sujetos en los que se pudo comprobar la correcta ubicación de la punta de los electrodos fueron utilizados para el análisis electroencefalográfico.

6.5. ANÁLISIS ELECTROENCEFALOGRÁFICO

Los segmentos capturados durante cada una de las condiciones en cada uno de los registros de los sujetos con registros completos se sometieron a un análisis con el programa POTENCOR (Guevara & cols. 2003), el cual aplica la Transformada Rápida de Fourier (TRF). Lo que nos permitió obtener los valores de potencia absoluta y relativa, así como de correlación, por cada hertz (de 4 a 21 Hz) y por bandas tradicionales (4-7 Hz, 8-12 Hz y 13-21 Hz).

6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para los parámetros de peso y edad a lo largo del experimento; los parámetros de conducta sexual durante el registro de EEG; y los consumos de agua y alcohol durante el periodo de inducción y consumo final antes del registro de EEG, se realizaron análisis de estadística descriptiva para obtener medias y errores estándar de cada parámetro.

Se realizaron pruebas "t" de Student de grupos correlacionados, para comparar los parámetros de potencia relativa y correlación de las diferentes bandas entre las diferentes estructuras registradas (ATV y Acc) en cada una de las condiciones y de la siguiente manera.

6.6.1 Conducta Sexual:

Se comparó el EEG del estado basal con respecto al periodo correspondiente a la presencia de la hembra (con hembra), al periodo posterior a la conducta de intromisión (PI), y con respecto al periodo posterior a la conducta de eyaculación (PE).

Basal	Con hembra	Post Intromisión	Post Eyaculación

6.6.2 Administración Forzada del Alcohol:

Se comparó el EEG del estado basal con el EEG correspondiente a los periodos posteriores a la inyección i.p. de 0.75 g/Kg de alcohol, el periodo de 0 a 15 minutos, el periodo de 15 a 25 minutos y el periodo de 25 a 60 minutos.

Basal	Periodo 0-15 min.	Periodo 15-25 min.	Periodo 25-60 min.

6.6.3 Consumo Voluntario de Alcohol:

Se comparó el EEG del estado basal respecto al periodo de los 10-15 minutos posteriores a la media hora de consumo voluntario posterior a privación de líquidos, también con respecto a los minutos 15-20 y finalmente con respecto a los minutos 20 a 30.

Basal	Periodo 0-15 min.	Periodo 15-20 min.	Periodo 20-30 min.

6.6.4 Comparación:

Se realizaron tres comparaciones: a) se comparó el EEG del periodo de 15-25 minutos posteriores a la inyección i.p. de solución salina (salina), con el periodo de 15-25 minutos posteriores a la administración forzada de alcohol (EtOHF) y con el periodo de 15-20 minutos posteriores al consumo voluntario de alcohol (EtOHV); b)el periodo desde el primer minuto posterior a intromisiones (PI) con el periodo de 15-25 minutos posteriores a la

administración forzada de alcohol (EtOHF) y con el periodo de 15-20 minutos posteriores al consumo voluntario de alcohol (EtOHV); c) el periodo desde el primer minuto posterior a la eyaculación (PE) con el periodo de 15-25 minutos posteriores a la administración forzada de alcohol (EtOHF) y con el periodo de 15-20 minutos posteriores al consumo voluntario de alcohol (EtOHV).

a)

Basal	Periodo 15-25 min Voluntario	Periodo 15-20 min Forzado

b)

Post Intromisión	Periodo 15-25 min Voluntario	Periodo 15-20 min Forzado

c)

Post Eyaculación	Periodo 15-25 min Voluntario	Periodo 15-20 min Forzado

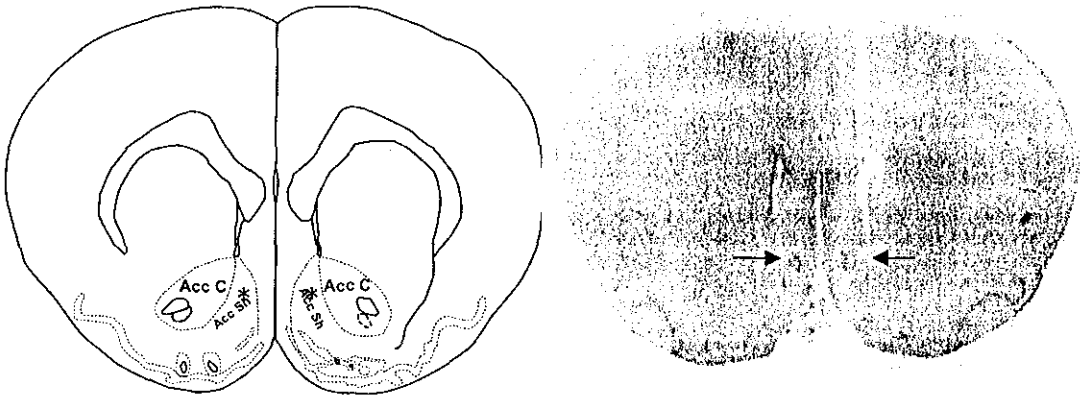
Una vez hechas las comparaciones, se revisaron y describieron de manera conjunta para facilitar la observación.

7. RESULTADOS

1. RESULTADOS HISTOLÓGICOS

Se implantaron un total de 34 animales, de los cuales se descartaron aquellos sujetos que perdieron el implante o que al verificar la ubicación de los electrodos no mostraron una correcta localización de la punta en las estructuras de interés. En la mayoría de los casos, la ubicación de la punta de los electrodos fue simétrica. En el Acc los electrodos estuvieron localizados entre 1.2 y 2.2 anterior a bregma. En el ATV la punta de los electrodos estuvo ubicada entre 5.2 y 6.4 posterior a bregma. En las figura 9 A se pueden observar las imágenes de los cortes histológicos, donde se observa la punta de los electrodos en el Acc y su imagen respectiva tomado del atlas de Paxinos y Watson (1997). Mientras que en la figura 9 B solo se encuentra la imagen del atlas estereotáxico del lugar de ubicación de la punta de los electrodos.

A



B

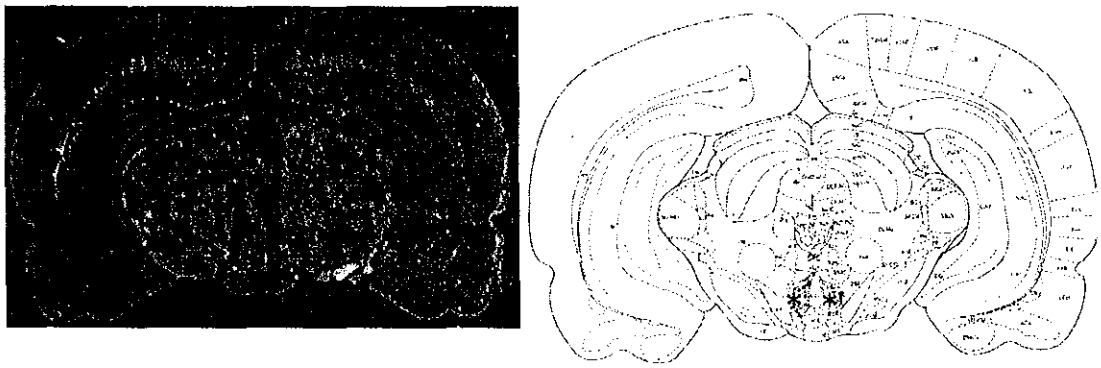


Figura 9: Fotografía de un corte coronal del cerebro de una rata en el que se muestra la trayectoria y localización de la punta de los electrodos que fueron implantados y su correspondiente esquema del atlas de Paxinos y Watson (1997) del Acc (A) y del ATV (B).

2. RESULTADOS DE EDAD Y PESO

Una vez realizados los análisis de estadística descriptiva observamos que los sujetos mostraron un incremento gradual del peso corporal en relación a la edad, y si se comparan las figuras 10 y 11 se puede observar que el incremento en peso fue correspondiente al paso de los días y por consecuencia el aumento de edad de los sujetos.

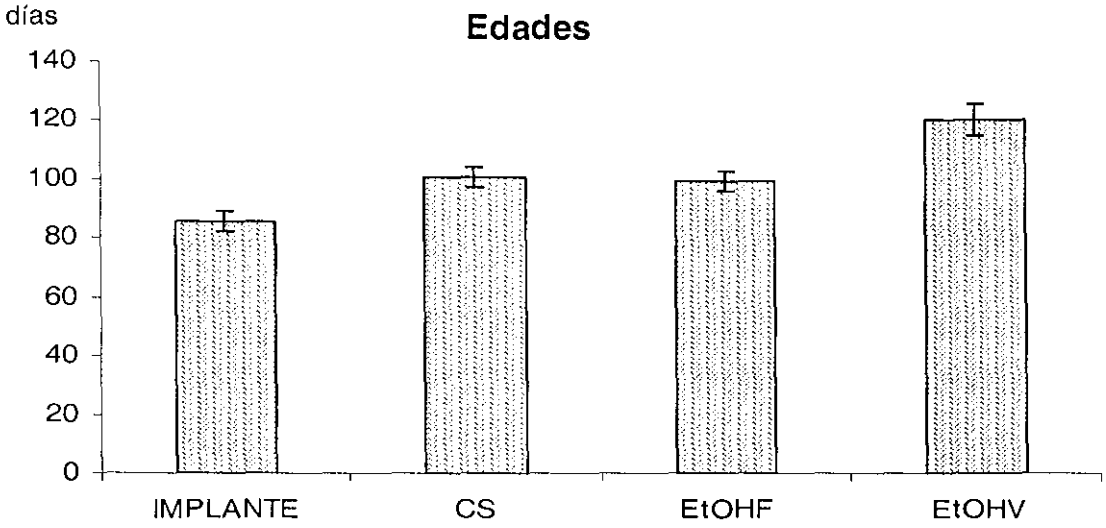


Fig. 10: Media ± E.S. De la edad (días) que tenían los sujetos el día del registro de las diferentes etapas. [Implante, Conducta Sexual (CS), Administración Forzada de Alcohol (EtOHF), Consumo Voluntario de alcohol (EtOHV)].

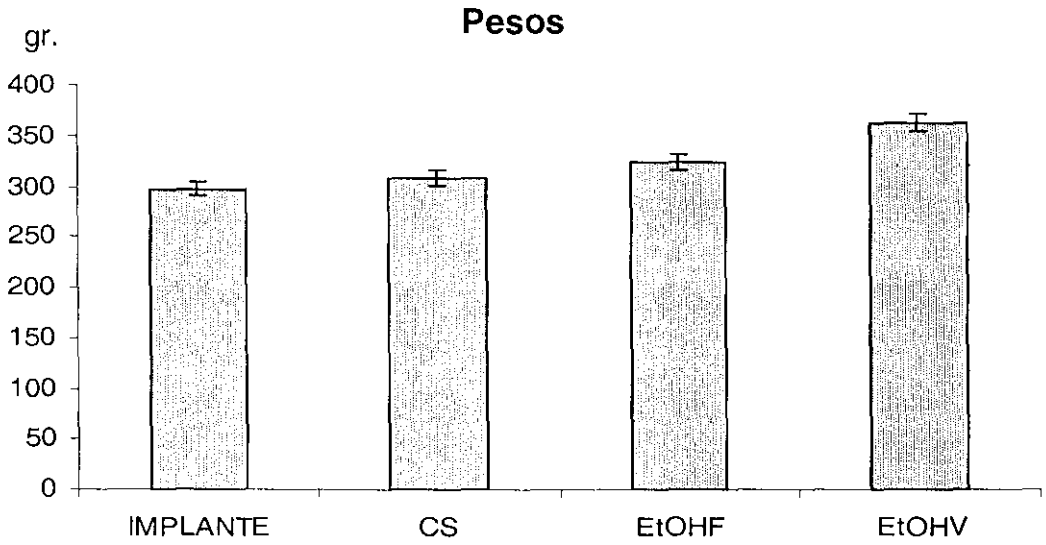


Fig. 11: Media ± E.S. Del peso (gramos) que tenían los sujetos el día del registro de las diferentes etapas. [Implante, Conducta Sexual (CS), Administración Forzada de Alcohol (EtOHF), Consumo Voluntario de alcohol (EtOHV)].

3. RESULTADOS DE CONDUCTA SEXUAL

3.1 ANÁLISIS CONDUCTUAL

Todos los sujetos implantados a permanencia en el Acc y en el ATV mostraron una conducta sexual normal. Antes de la interacción sexual los sujetos estaban en presencia de la hembra receptiva sin tener acceso a ella, todos desplegaron conductas de gran interés por ella e incluso trataban de ingresar al compartimiento de la hembra ya fuera rascando el fondo de la caja o las paredes de la misma. Por periodos breves se quedaban recostados viendo hacia donde estaba la hembra y posteriormente volvían a intentar ingresar o tener acceso a la hembra.

Todos los sujetos utilizados eran sexualmente expertos, es decir, todos habían completado al menos dos sesiones de conducta sexual llegando a la eyaculación antes de 15 min. El la tabla 1 se muestran los parámetros de conducta sexual de uno de los sujetos obtenidos en la última sesión de conducta sexual antes del inicio del experimento. Estos resultados concuerdan con los descritos por Sachs y Barfield (1976), por lo que se estima que los sujetos presentaban conducta sexual normal, aún cuando, como se indica en la tabla 1 y a continuación, durante el registro de EEG de conducta sexual, los parámetros no reflejen completamente una conducta normal estrictamente dicha.

Ya durante el registro de la conducta sexual, los sujetos mostraron una conducta sexual completa. En la tabla 1 se muestran los valores promedio de los parámetros obtenidos durante el registro de EEG, los cuales fueron suficientes para lograr el registro completo de los segmentos de EEG requeridos por el diseño del experimento. Así, se pueden observar el número de series copulatorias que fueron necesarios para capturar 60 segmentos de EEG. También se muestra el promedio del número de intromisiones que fueron necesarias para completar los 60 segmentos de EEG, así como de la latencia promedio de monta, intromisión y eyaculación. Los análisis estadísticos se realizaron con un total de 20 sujetos.

	PARÁMETROS OBTENIDOS DURANTE EL PERIODO DE ENTRENAMIENTO	PARÁMETROS OBTENIDOS DURANTE EL REGISTRO DE EEG
		MEDIA ± E.S.
SERIES COPULATORIAS	3	1.33 ± 0.14
No. INTROMISIONES	10	3.33 ± 0.16
LATENCIA DE MONTA	6 seg.	6 seg. ± 6 mseg
LATENCIA DE INTROMISIÓN	10 seg	12 seg. ± 3 seg.
LATENCIA DE EYACULACIÓN	660 min.	611 seg. ± 28 seg.

Tabla 1: Parámetros de conducta sexual. En la columna izquierda se muestran los parámetros que se obtuvieron de uno de los sujetos en el último registro de conducta sexual antes de iniciar el experimento. En la columna de la derecha se muestra la media y E.S. de los diferentes parámetros de la conducta sexual presentados por los sujetos (n=20) que se obtuvieron durante el registro de CS, los cuales fueron sólo los necesarios para realizar el registro de EEG.

3.2 RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Este análisis se llevó a cabo con un total de 16 sujetos, los cuales tenían registros de conducta sexual completos y de buena calidad, y además estaban implantados correctamente.

3.2.1 RESULTADOS DE POTENCIA RELATIVA (PR))

Núcleo Accumbens

Durante la actividad copulatoria de las ratas macho la actividad electroencefalográfica del Acc izquierdo a se caracterizó por presentar una disminución en la potencia relativa de la banda de 4-7 Hz en el periodo PI (t=-2.695; p<0-01662) y PE (t=-2.633; p<0.1881) con respecto al estado basal de vigilia quieto. Así como con respecto al periodo en que solo estuvieron en presencia de una hembra receptiva (con hembra), PI (t=-2.176; p<0.04597) y PE (t=-2.63; p<0.01892) presentaron también un decremento en la PR. En cambio, PR de la banda de 8-12 Hz, presentó un incremento durante el periodo PI (t= -4.476; p< 0.00044) con respecto al estado basal, a la sola presencia de la hembra (t= 3.62; p<0.00252) y al periodo PE (t=3.251; p<0.00537). La banda de 13-21 Hz, presentó un comportamiento contrario al de 8-12 HZ. Sólo

durante la PI se presentó un decremento de la PR en la banda de frecuencias de 13-21 HZ, respecto a todas las condiciones restantes; basal ($t=3.19$; $p<0.00608$), con hembra ($t=-3.466$; $p<0.00346$), PE ($t=6.503$; $p<0.00001$) (Fig. 12 A).

En el Acc derecho se observó un comportamiento semejante al del Acc izquierdo. Es decir, un decremento significativo de la PR en la banda de 4-7 Hz del periodo PI ($t=2.431$; $p<0.02809$) con respecto a basal y a la condición con hembra ($t=-2.408$; $p<0.02936$). También durante PE se presentó un incremento de la PR pero solo respecto a basal ($t=2.501$; $p<0.02446$). La PR de la banda de 8-12 Hz durante el periodo post intromisión presentó un incremento con respecto a las tres condiciones restantes [basal ($t=-4.642$; $p<0.00032$), con hembra ($t=3.659$; $p<0.00233$), PE ($t=3.075$; $p<0.00771$)]. Al igual que en el Acc izquierdo la PR de la banda de 13-21 Hz presentó un decremento durante PI con respecto a las otras tres condiciones [basal ($t=2.972$; $p<0.00951$), con hembra ($t=-3.743$; $p<0.00196$), post eyaculación ($t=-5.746$; $p<0.00004$) (Fig. 12B).

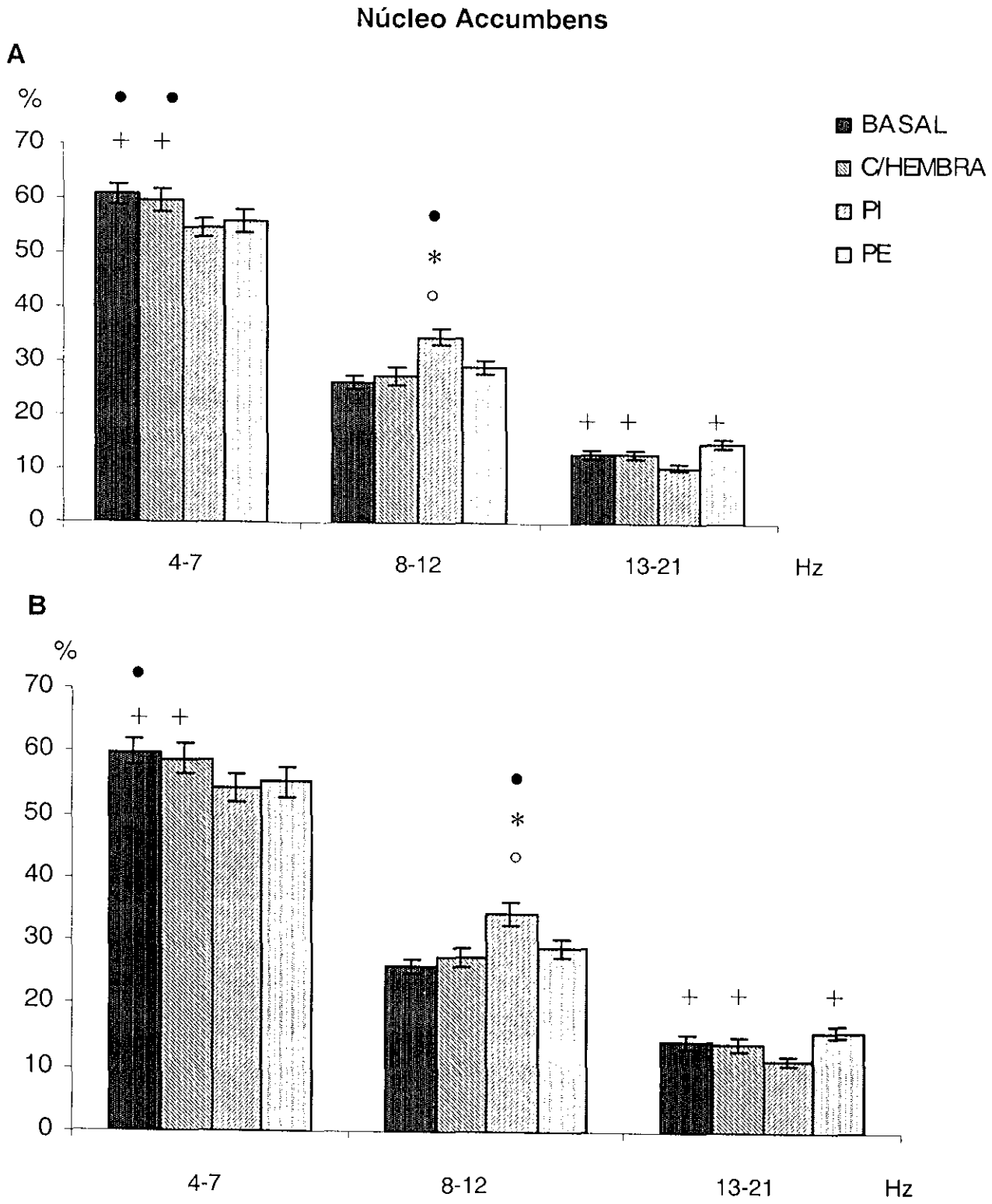


Fig. 12: Media ± ES de la PR (%) de las diferentes bandas de frecuencia en el Acc izquierdo (A) y derecho(B), durante los diferentes periodos del registro de CS (* significativamente mayor que basal; °significativamente mayor que con hembra; +significativamente mayor que PI; •significativamente mayor que PE)

Área Tegmental Ventral

En el ATV izquierda, en la banda de 4-7 Hz, se observó un decremento en la PR durante el periodo con hembra (t=3.042; p<0.00823), el periodo PI (t=4.584; p<0.00036), y el periodo PE (t=2.5; p<0-0245) todas con respecto al periodo basal. Asimismo, el periodo PI presentó un decremento de la PR también con respecto al periodo con hembra (t=-3.159; p<0.00648) y con respecto al PE (t=4.843; p<0.0026). En sentido inverso, en la banda de 8-12 Hz se observó un incremento en la PR durante el periodo PI con respecto al periodo basal (t=-5.546; p<0.99996), al periodo con hembra (t=4.112; p<0.00092) y al periodo PE (t=4.843; p<0.00021). También se observó un incremento durante el periodo con hembra con respecto al periodo basal (t=-2.772; p<0.01425). Finalmente, y de manera similar a la banda de 4-7 Hz, en la banda de 13-21 Hz, se observó un decremento de la PR durante el periodo PI con respecto al periodo basal (t=3.312; p<0.00474), al periodo con hembra (t=-3.731; p<0.002), y al PE (t=-5.584; p<0.00005) (Fig. 13A).

En el ATV derecho se observó un comportamiento similar, de manera que, en la banda de 4-7 Hz durante el periodo PI la PR presentó un decremento con respecto al periodo basal (t=4.438; p<0.00048), al periodo con hembra (t=-3.469; p<0.00343), y al periodo PE (t=-2.949; p<0.00996); además de un decremento durante el periodo PE con respecto al periodo basal (t=2.529; p<0.02315). En la banda de 8-12 Hz, al igual que en el ATV izquierdo, en el ATV derecho, la PR durante el periodo PI presentó un incremento con respecto a todos los otros periodos [con respecto a basal (t=-4.834; p<0.0003), con hembra (t=4.481; p<0.00044) y PE (t=4.6, p<0.00035)]. En la banda de 13-21 Hz, durante el periodo PI la PR presentó un decremento con respecto al periodo basal (t=3.381; p<0.00412), con hembra (t=-2.225; p<0.04183), y al periodo PE (t=-4.903; p<0.00019) (Fig. 13B).

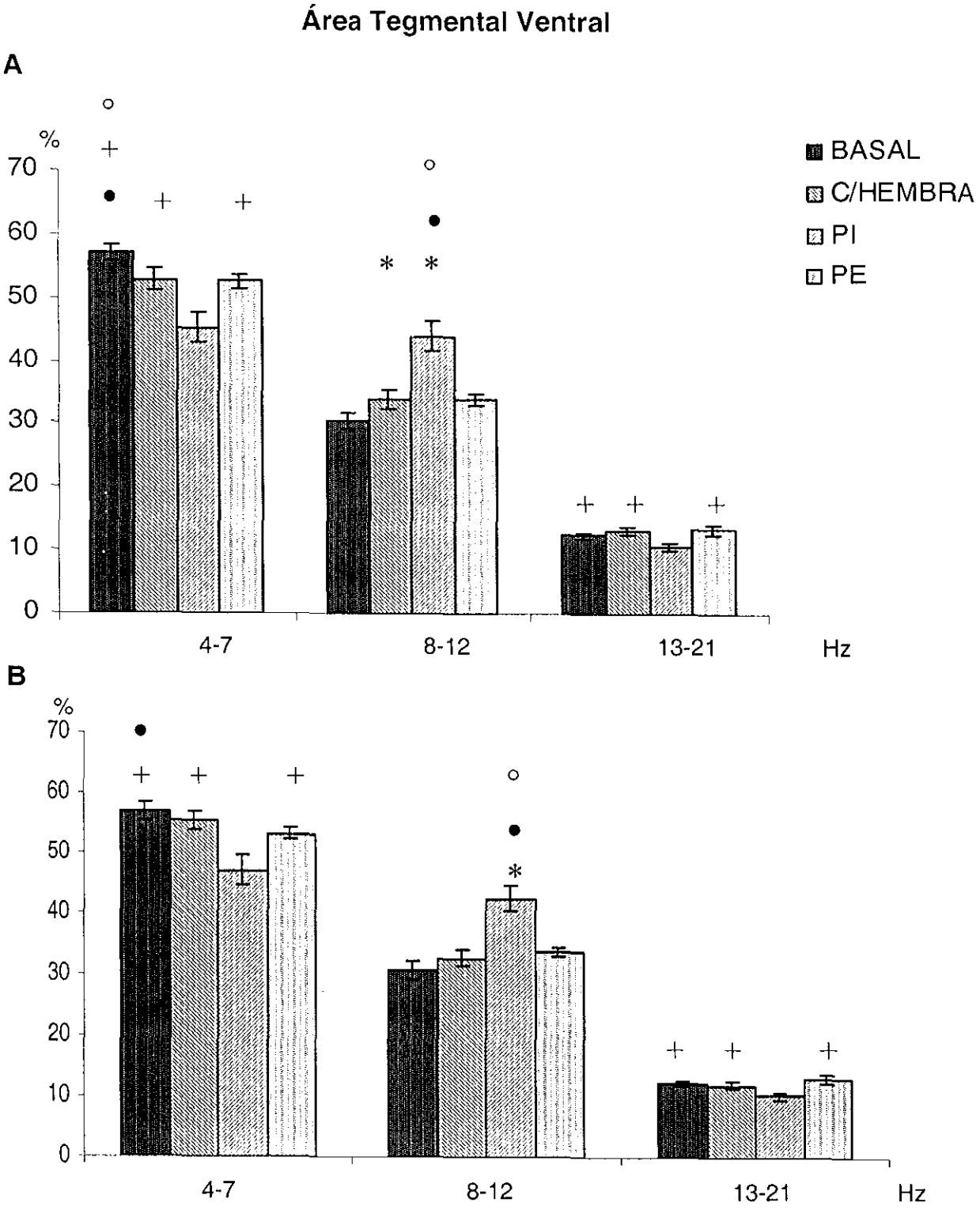


Fig. 13: Media ± ES de la PR (%) de las diferentes bandas de frecuencia en el ATV izquierda (A) y derecha (B), durante los diferentes periodos del registro de CS (* significativamente mayor que basal; °significativamente mayor que con hembra; +significativamente mayor que PI; •significativamente mayor que PE)

3.2.2 RESULTADOS DE CORRELACION (r)

3.2.2.1 Correlación Inter Hemisférica

Núcleo Accumbens

La correlación (r) inter accumbens presentó un decremento en la banda de 4-7 Hz en el periodo PE con respecto al periodo basal ($t=3.266$; $p<0.0052$) y con respecto al periodo PI ($t=-2.706$; $p<0.01626$). En esta misma banda, el periodo con hembra presentó también un decremento de la r con respecto al periodo basal ($t=3.117$; $p<0.00706$).

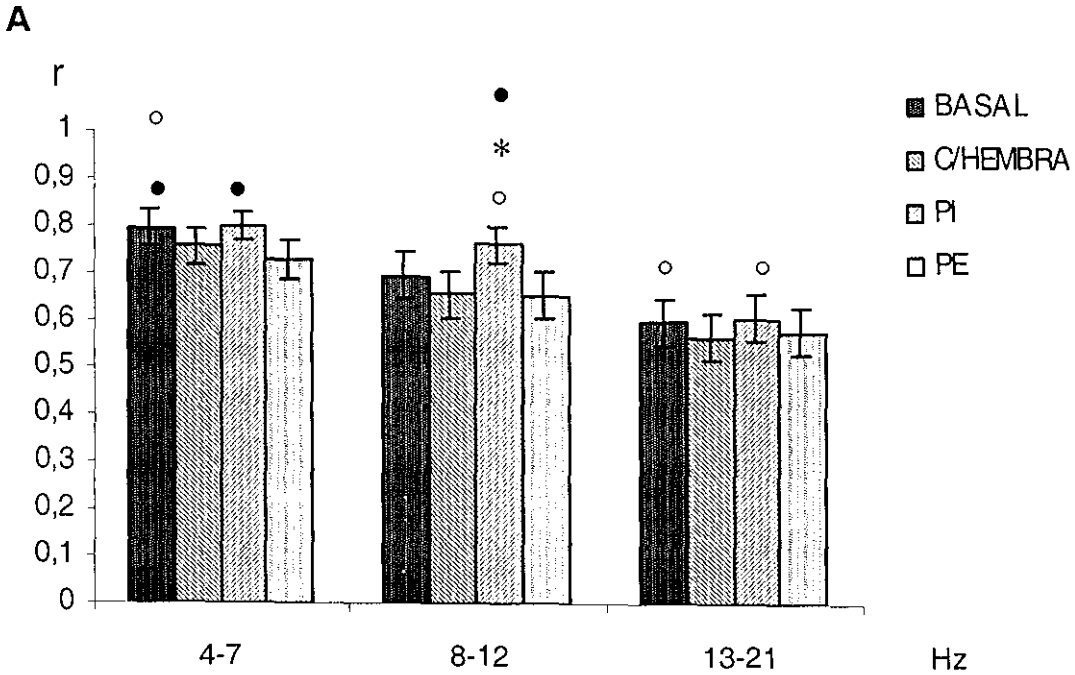
La banda de 8-12 Hz, durante el periodo PI presentó un incremento de r con respecto al periodo basal ($t=-2.295$; $p<0.03656$), al periodo con hembra ($t=3.933$; $p<0.00133$) y al periodo PE ($t=3.406$; $p<0.00391$). En la banda de 13-21 Hz el periodo con hembra receptiva presentó un decremento de r con respecto al periodo basal ($t=2.999$; $p<0.009$) y al periodo PI ($t=4.162$; $p<0.00083$) (Fig. 14A).

Area Tegmental Ventral

En la banda de 4-7 Hz, el periodo PI presentó un decremento en la r con respecto al periodo basal ($t=2.611$; $p<0.01968$) y al periodo PE ($t=-2.962$; $p<0.0097$). También se observa un decremento de la r durante el periodo con hembra con respecto al periodo basal ($t=4.489$; $p< 0.00043$).

En la banda de 13-21 Hz, el periodo PE presentó un incremento en la r con respecto al periodo PI ($t=-3.268$; $p<0.00519$); y el periodo con hembra presentó un decremento en la r con respecto al periodo basal ($t=3.544$; $p<0.00294$) (Fig. 14B).

Correlación Inter Hemisférica



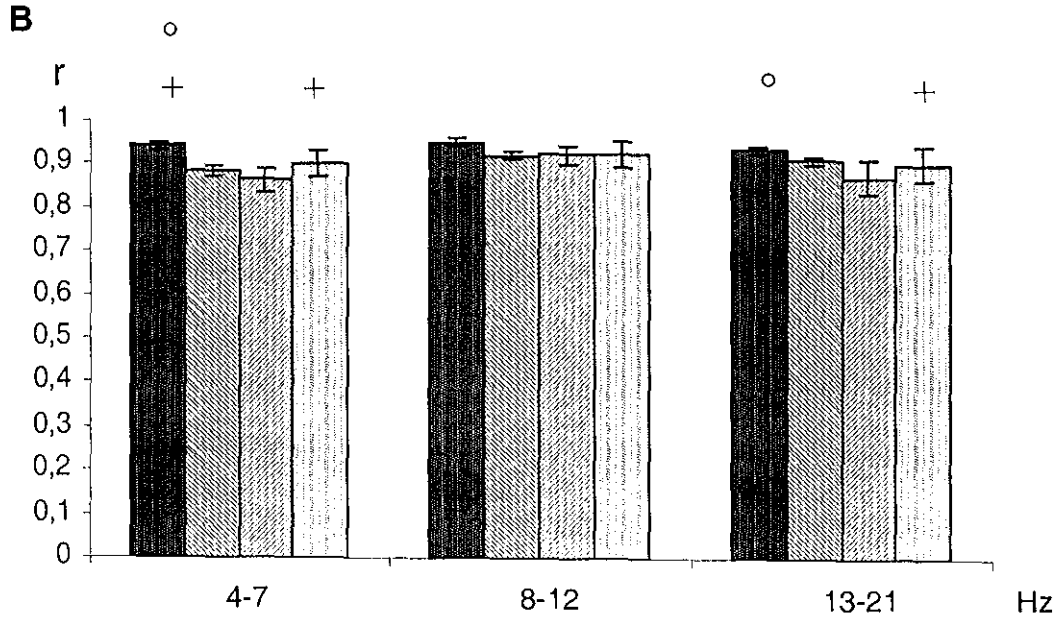


Fig. 14: Media ± ES de la correlación (r) inter hemisférica de las diferentes bandas de frecuencia en el Acc (A) y ATV (B), durante los diferentes periodos del registro de CS. (* significativamente mayor que basal; °significativamente mayor que con hembra; +significativamente mayor que PI; •significativamente mayor que PE)

3.2.2.2 Correlación Intra Hemisférica

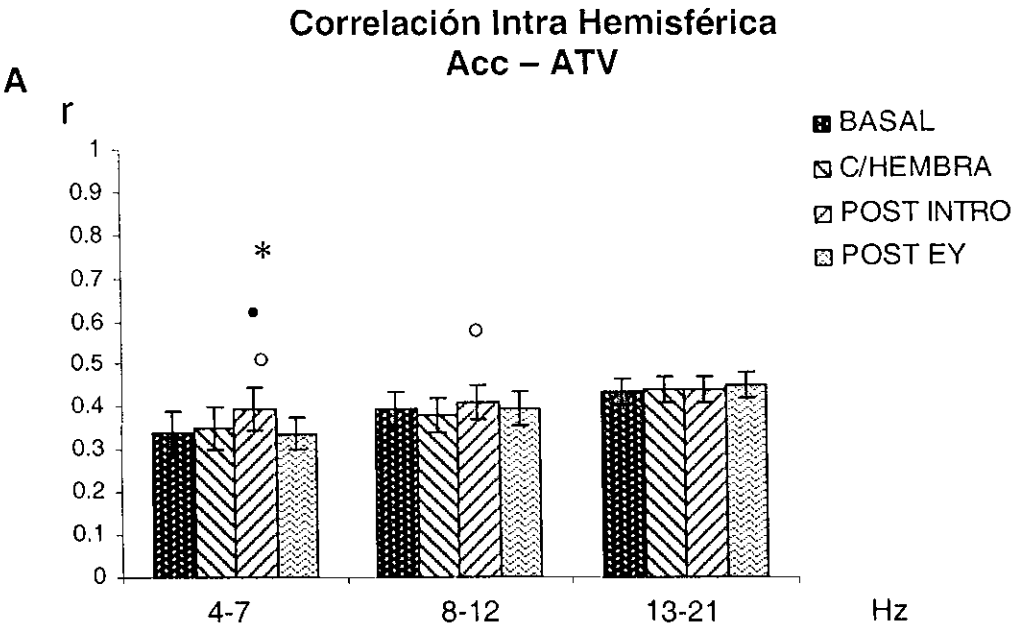
Izquierda

Se puede observar un incremento en la r, en la banda de 4-7 Hz, durante el periodo PI con respecto al periodo basal ($t=-2.463$; $p<0.02634$), al periodo con hembra ($t=2.598$; $p<0.0202$), y con respecto al periodo PE ($t=3.798$; $p<0.00175$).

En la banda de 8-12 Hz durante el periodo PI se presentó un incremento de la r con respecto al periodo con hembra ($t=2.524$; $p<0.02336$) (Fig. 15A).

Derecha

En la banda de 4-7 Hz se presentó un incremento en el periodo post intromisión con respecto al periodo en presencia de una hembra ($t=3.268$; $p<0.00519$); en tanto que, en la banda de 8-12 Hz se observa una tendencia a mostrar un incremento de la r durante PI, al igual que en el hemisferio izquierdo (Fig. 15B)



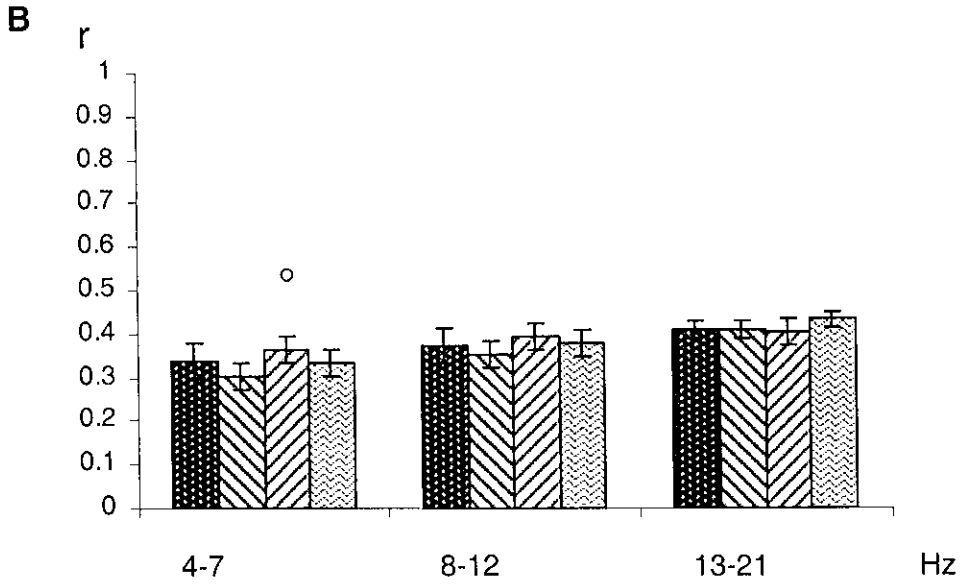


Fig. 15: Media ± ES de la correlación (r) intra hemisférica izquierda (A) y derecha (B), entre el Acc y el ATV, de las diferentes bandas de frecuencia, durante los diferentes periodos del registro de CS. (*significativamente mayor que basal; °significativamente mayor que con hembra; +significativamente mayor que PI; •significativamente mayor que PE).

4. ADMINISTRACIÓN FORZADA DE ALCOHOL

4.1 DESCRIPCIÓN CONDUCTUAL

Después de la administración forzada por medio de una inyección intra peritoneal de una solución de alcohol al 15%, con una dosis de 0.75 g/kg; los sujetos se mostraron intoxicados, de manera que durante los primeros cinco minutos no presentaron alteración alguna de su conducta de husmeo o alteración motriz. Pasados 5 a 10 minutos se comenzó a mostrar una pequeña alteración motora. Quince minutos después de la administración presentaban una conducta motora alterada y la conducta de husmeo la presentaron en muy pocas ocasiones y no de manera continua. Pasados 30 minutos la conducta de husmeo y motora se fueron reestableciendo poco a poco hasta volverse completamente normal pasados aproximadamente 45 minutos. En este análisis, el número de sujetos total con que se contó fue de 16; que estuvieron implantados correctamente en las estructuras deseadas y que tuvieron su registro de EEG fue satisfactorio y sin artefactos.

4.2 RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS

4.2.1 RESULTADOS DE POTENCIA RELATIVA (PR)

Núcleo Accumbens

En el Acc izquierdo se presentó un decremento de la PR con respecto al periodo basal, de los periodos de 0-15 min. ($t=4.609$; $p<0.00034$), de 15-25 min. ($t=4.030$; $p<0.00109$) y de 25-60 min. ($t=4.479$; $p<0.00044$). En la banda de 8-12 Hz se observó un incremento de la PR durante el periodo de 0-15 min. con respecto al periodo basal ($t=-2.797$; $p<0.01355$) y al de 25-60 min. ($t=2.672$; $p<0.01742$). Finalmente, en la banda de 13-21 Hz se observó un incremento de la PR durante el periodo de 0-15 min. ($t=-5.939$; $p<0.00003$), de 15-25 min. ($t=-6.133$; $p<0.00002$) y de 25-60 min. ($t=-6.97$; $p<0.000001$) los tres con respecto al periodo basal (Fig. 16A).

En el Acc derecho se observaron cambios similares en la banda de 4-7 Hz, se presentó un decremento de la PR durante los periodos de 0-15 min. ($t=3.063$; $p<0.00925$), de 15-25 min. ($t=2.8$; $p<0.01345$) y de 25-60 min. ($t=4.59$; $p<0.00035$) con respecto al periodo basal. En la banda de 8-12 Hz solo se observó un incremento durante el periodo de 0-15 min. con respecto al periodo

basal (t=-2.608; p<0.00198). En la banda de 13-21 Hz, al igual que en el Acc izquierdo, se presentó un incremento durante los periodos de 0-15 min. (t=-3.848; p<0.00158), de 15-25 min. (t=-3.843; p<0.00160) y de 25-60 min. (t=-5.467; p<0.00006) con respecto al periodo basal (Fig. 16B).

Area Tegmental Ventral

En el ATV izquierdo se pudo observar, en la banda de 4-7 Hz, un decremento de la PR durante el periodo de 0-15 min. (t=2.236; p<0.04101), de 15-25 min. (t=2.253; p<0.03979) y de 25-60 min. (t=3.576; p<0.02575) con respecto al periodo basal. De manera inversa, en la banda de 8-12 Hz se pudo observar un incremento significativo de la PR durante el periodo de 25-60 min. con respecto al periodo de 0-15 min. (t=-2.988; p<0.00919). En la banda de 13-21 Hz son los tres periodos [0-15 min. (t=-6.429; p<0.00001), 15-25 min. (t=-8-862; p<0.00001) y 25-60 min. (t=-9.423; p<0.00001)], los que presentaron un incremento significativo de la PR con respecto al periodo basal (Fig. 17A).

En el ATV derecho se presentó el mismo patrón de cambio en la PR. En la banda de 4-7 Hz, los periodos de 0-15 min. (t=2.394;p<0.03018) y de 25-60 min (t=3.148; p<0.00663) son los que presentan una disminución de la PR con respecto al periodo basal. En la banda de 8-12 Hz, es también el periodo de 25-60 min. el que presenta un incremento significativo de la PR con respecto al periodo de 0-15 min. (t=-2.132; p<0.04992). En la banda de 13-21 Hz los tres periodos posteriores a la administración i.p. de la solución de alcohol, es decir, los periodos de 0-15 min. (t=-6.915; p<0.000001), de 15-25 min. (t=-9.212; p<0.000001) y de 25-60 min. (t=-8.989; p<0.000001); presentaron un incremento en la potencia relativa con respecto al periodo basal (Fig. 17B).

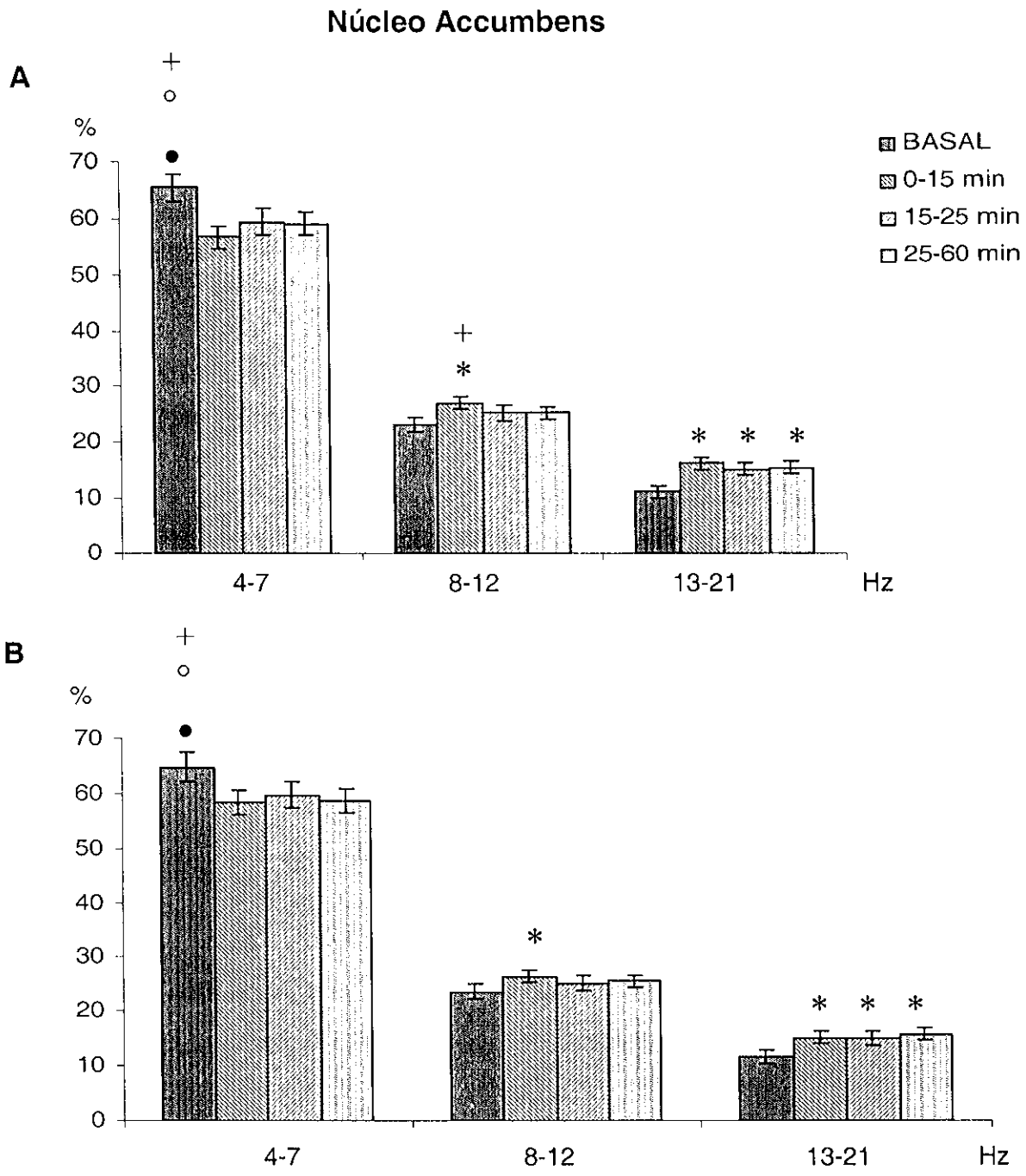


Fig. 16: Media ± ES de la PR (%) de las diferentes bandas de frecuencia en el Acc izquierdo (A) y derecho(B), durante los diferentes periodos del registro de EtOHF (* significativamente mayor que basal; •significativamente mayor que 0-15 min; °significativamente mayor que 15-25 min; +significativamente mayor que 25-60 min).

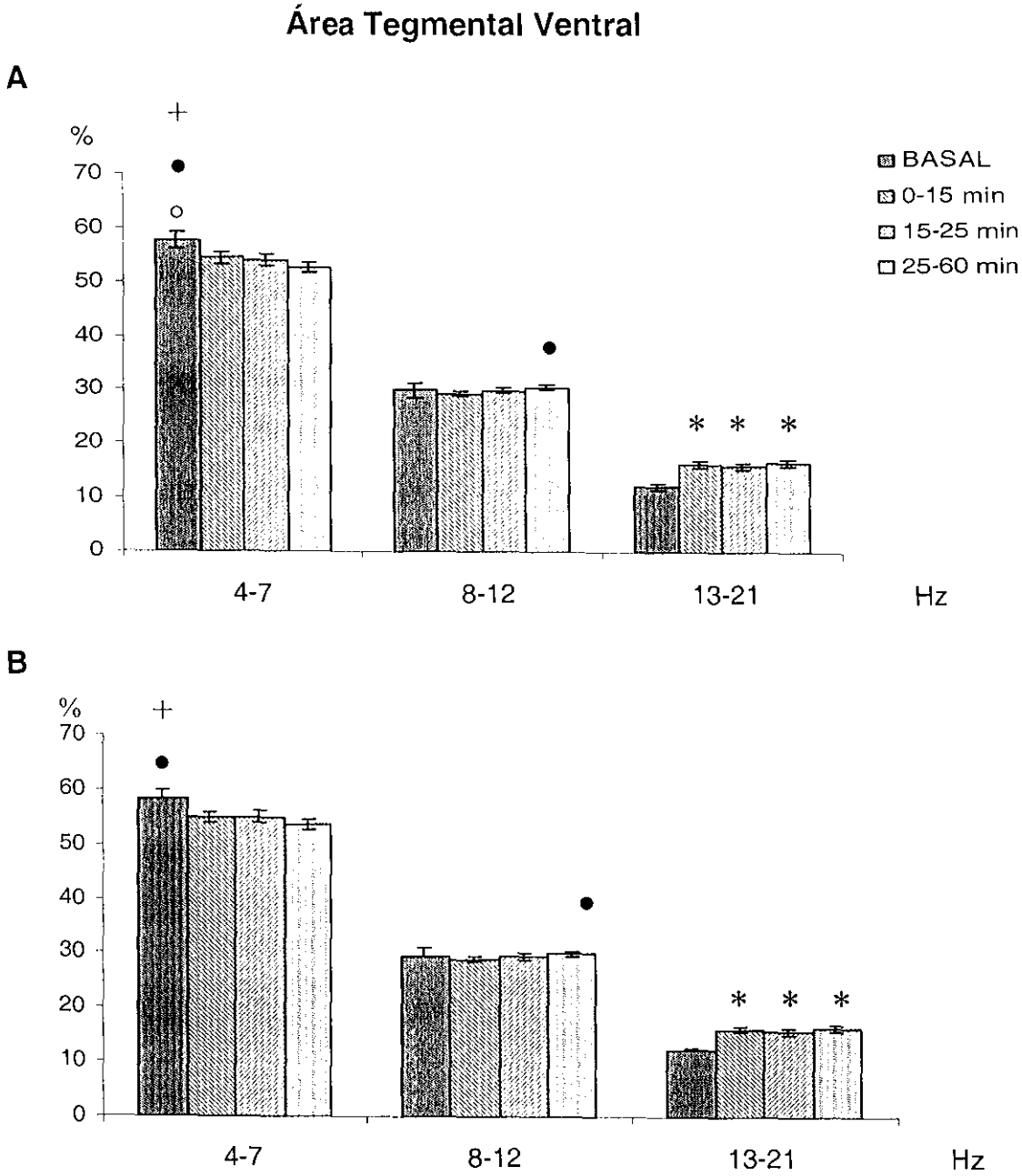


Fig. 17: Media ± ES de la PR (%) de las diferentes bandas de frecuencia en el ATV izquierda (A) y derecha (B), durante los diferentes periodos del registro de EtOHF (* significativamente mayor que basal; •significativamente mayor que 0-15 min; °significativamente mayor que 15-25 min; +significativamente mayor que 25-60 min).

4.2.2 RESULTADOS DE CORRELACIÓN (r)

4.2.2.1 Correlación Inter Hemisférica

Núcleo Accumbens

La r inter accumbens de la banda de 4-7 Hz se presentó una disminución de la correlación durante el periodo de 0-15 min. ($t=6.695$; $p<0.00001$), de 15-25 min. ($t=4.736$; $p<0.00027$) y de 25-60 min. ($t=4.969$; $p<0.00017$) con respecto al periodo basal. Este mismo comportamiento se observó en las bandas de 8-12 y de 13-21 Hz aunque solo en la banda de 8-12 Hz alcanzaron la diferencia significativa respecto a basal (Fig. 18A)

Area Tegmental Ventral

En el caso de la correlación intra tegmental sólo se observó un pequeño incremento en la coherencia en las bandas de 4-7 y 8-12 Hz durante el periodo basal con respecto a los periodos posteriores a la administración forzada, sin que llegaran a ser significativos (Fig. 18B).

4.2.2.2 Correlación Intra Hemisférica

Izquierda

En la r intra hemisférica izquierda entre las dos estructuras, Acc y ATV, se observó que, en la banda de 4-7 Hz durante el periodo de 0-15 min. se presentó un decremento con respecto a los demás periodos, es decir al periodo de 15-25 min. ($t=2.28$; $p<0.03762$) y de 25-60 min. ($t=-2.88$; $p<0.01144$), así como respecto al periodo basal ($t=2.741$; $p<0.01515$). Por otro lado, en la banda de 8-13 Hz, los periodos de 0-15 min. ($t=2.622$; $p<0.01922$) y de 15-25 min. ($t=3.623$; $p<0.00251$) presentaron un decremento de la r con respecto al periodo basal. En la banda de 13-21 Hz, fueron los tres periodos posteriores a la administración forzada de alcohol [de 0-15 min. ($t=-2.654$; $p<0.01804$), de 15-25 min. ($t=-4.242$; $p<0.00071$) y de 25-60 min. ($t=-3.085$; $p<0.00754$)], los que presentaron un incremento en la r con respecto al periodo basal. También se observó un incremento en la r durante el periodo de 15-25 min. con respecto al periodo de 0-15 min. ($t=-2.238$; $p=0.04081$) (Fig. 19A).

Derecha

En cuanto a la r intra hemisférica derecha, en la banda de 4-7 Hz, se observó un decremento en la r durante el periodo de 0-15 min. ($t=3.198$; $p<0.00599$), y de 15-25 min. ($t=2.22$; $p<0.04228$), ambos con relación al periodo basal. En la banda de 8-12 Hz, se presentó también un decremento en la correlación en los periodos de 0-15 min. ($t=2.778$; $p<0.01406$) y de 15-25 min. ($t=2.137$; $p<0.04948$) con respecto al periodo basal. Finalmente, en la banda de 13-21 Hz se presentó un incremento en la r en los periodos de 0-15 min. ($t=-2.439$; $p<0.02763$), de 15-25 min. ($t=-3.388$;$p<0.00405$) y de 25-60 min. ($t=-2.703$; $p<0.01637$) con respecto al periodo basal; así como un incremento durante el periodo de 15-25 min. con respecto al periodo de 0-15 min. ($t=-2.512$; $p<0.02392$) (Fig. 19B).

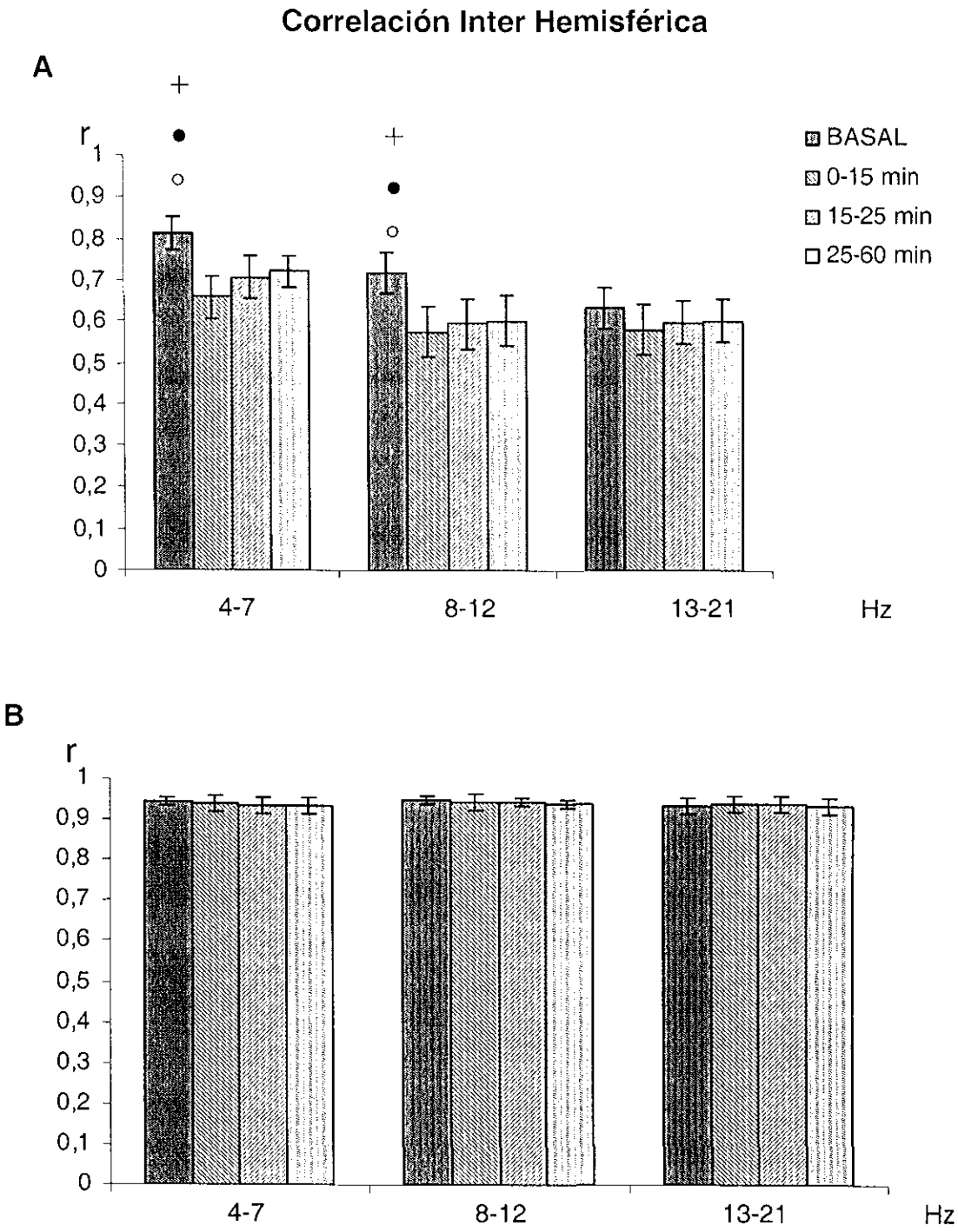


Fig. 18: Media ± ES de la correlación (r) Inter Hemisférica de las diferentes bandas de frecuencia en el Acc (A) y ATV (B), durante los diferentes periodos del registro de EtOHF (•significativamente mayor que 0-15 min; °significativamente mayor que 15-25 min; +significativamente mayor que 25-60 min).

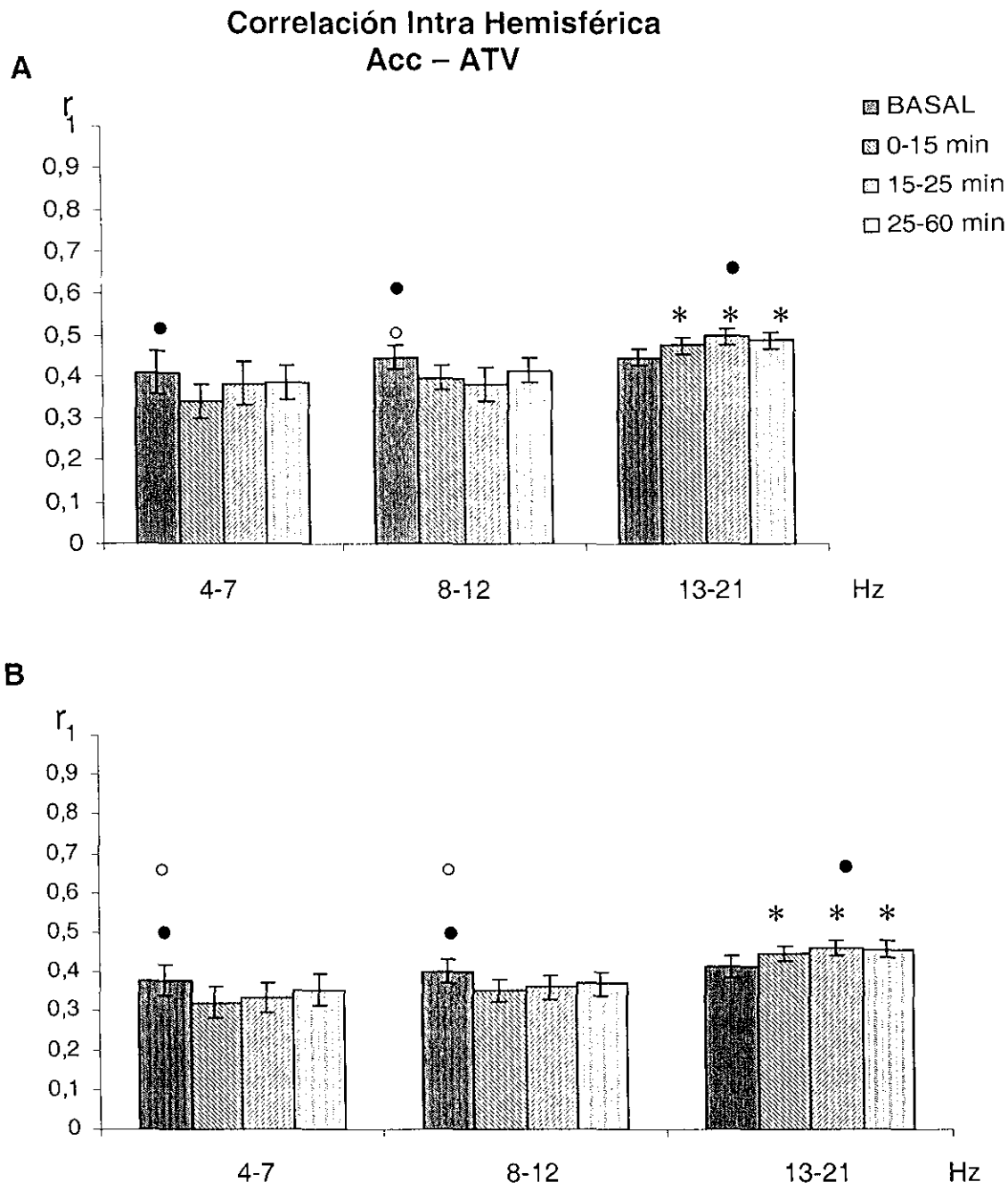


Fig. 19, Media ± ES de la correlación (r) Intra Hemisférica izquierda (A) y derecha (B), entre el Acc y el ATV, de las diferentes bandas de frecuencia, durante los diferentes periodos del registro de EtOHF (•significativamente mayor que 0-15 min; °significativamente mayor que 15-25 min; +significativamente mayor que 25-60 min).

5. CONSUMO VOLUNTARIO DE ALCOHOL

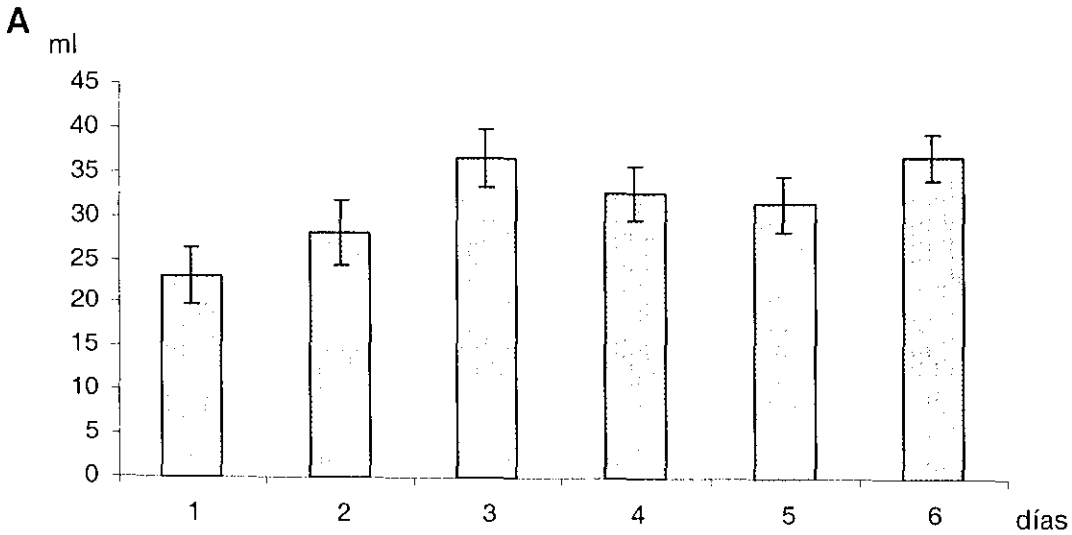
5.1 RESULTADOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL DURANTE EL PERIODO DE INDUCCIÓN

En las figuras 20 a 23 se presentan los consumos de alcohol y agua durante las diferentes fases del proceso de inducción una vez que se llevó a cabo el análisis de estadísticas descriptivas. Todas ellas están expresando el consumo promedio de 20 sujetos que terminaron este periodo, aunque algunos pudieron no tener alguno de los registros de EEG, cumplieron con una ubicación correcta de los electrodos y terminaron todo el experimento.

En la figura 20 A, se muestra el consumo de agua de los sujetos durante los seis días de la Fase I, se puede observar que en un principio el consumo fue menor, probablemente por la novedad de la presencia de la solución de alcohol y que ésta no es una solución con tal concentración que pueda ser aversiva; sin embargo, en los días siguientes, cuando la solución fue proporcionada con mayor concentración, el consumo de agua se incrementó. En un sentido inverso, el consumo de la solución de alcohol fue mayor durante los primeros días (una solución al 6%) y fue disminuyendo conforme la concentración de alcohol fue incrementando (Fig. 20B).

Durante la Fase II, en la cual el consumo de agua se permitió solamente durante cuatro de los ocho días que duró está fase, de manera alternada con días donde sólo se permitió el consumo de la solución de alcohol al 10%, el consumo de agua (Fig. 21A.) se presentó un incremento en relación a la fase anterior; y al mismo tiempo éste mostró una discreta disminución hacia el final de esta fase. Por otro lado, en el consumo de alcohol durante la Fase II, se pudo observar un consumo alto durante los días de consumo forzado y un consumo bajo durante los días de consumo voluntario, aunque éste consumo bajo es igual o superior al consumo observado en el último día de la Fase I (Fig. 21B.).

Consumo durante la Fase I



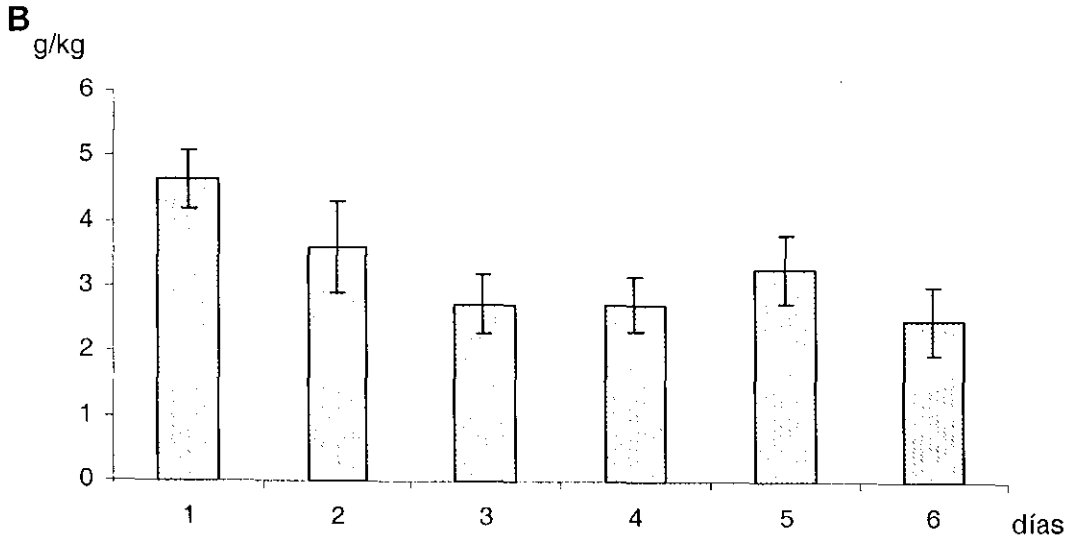


Fig 20: Media ± E.S. del consumo de agua (A) en ml. y de alcohol (B) en g/kg, durante la Fase I de inducción. La concentración de alcohol durante los días 1 y 2 fue de 6%, los días 3 y 4 de 8%; y los 6 y 7 de 10%

Consumo durante la Fase II

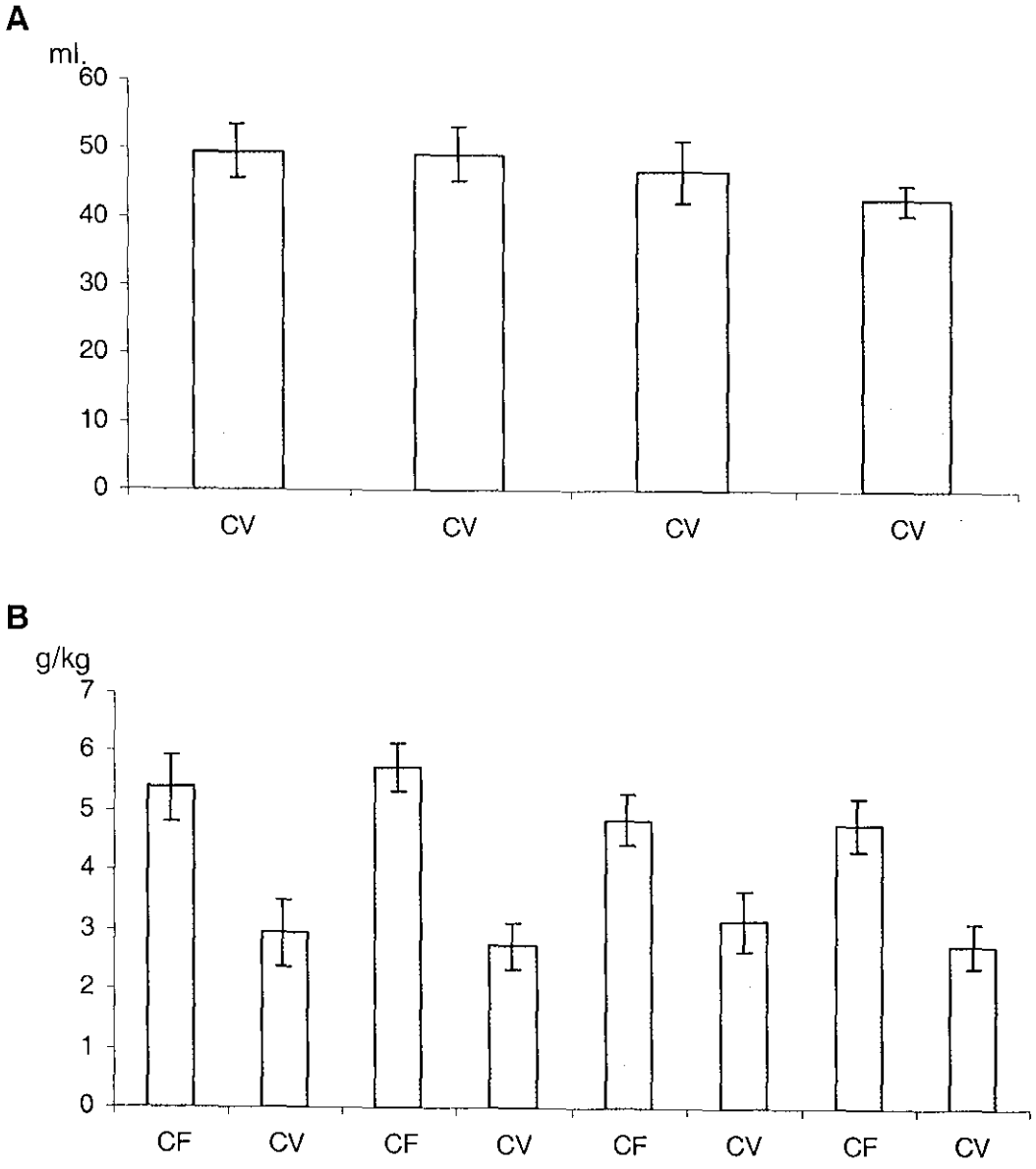


Fig 21: Media ± E.S. del consumo de agua (A) en ml. y de alcohol (B) en g/kg, durante la Fase II de inducción. Las mediciones de agua sólo se realizaron en los días de consumo voluntario (CV); mientras que las mediciones de alcohol se realizaron durante los días de CV y de consumo forzado (CF). La concentración de alcohol durante todos los días fue de 10%.

Durante la Fase III, el consumo de agua no presenta grandes diferencias (Fig. 22A.), sin embargo, se puede observar un consumo menor al presentado en la Fase II, aunque similar al presentado en la Fase I. En cuanto al consumo de alcohol, se puede observar una estabilización, y un pequeño incremento hacia el final de esta fase (Fig. 22B).

Si se observan la figura 23 A, donde se muestra el consumo promedio de la Fase III de alcohol y el promedio del consumo durante la media hora posterior a las veintitrés horas de privación de líquidos, se puede observar que el consumo durante esta media hora fue similar a la mitad del consumo promedio diario. Sin embargo al comparar el consumo de agua promedio durante los siete días de la Fase III con el promedio del consumo después de la privación se puede observar que éste último consumo es mucho menor (Fig. 23B), incluso es aproximadamente, una tercera parte del consumo promedio durante la Fase III.

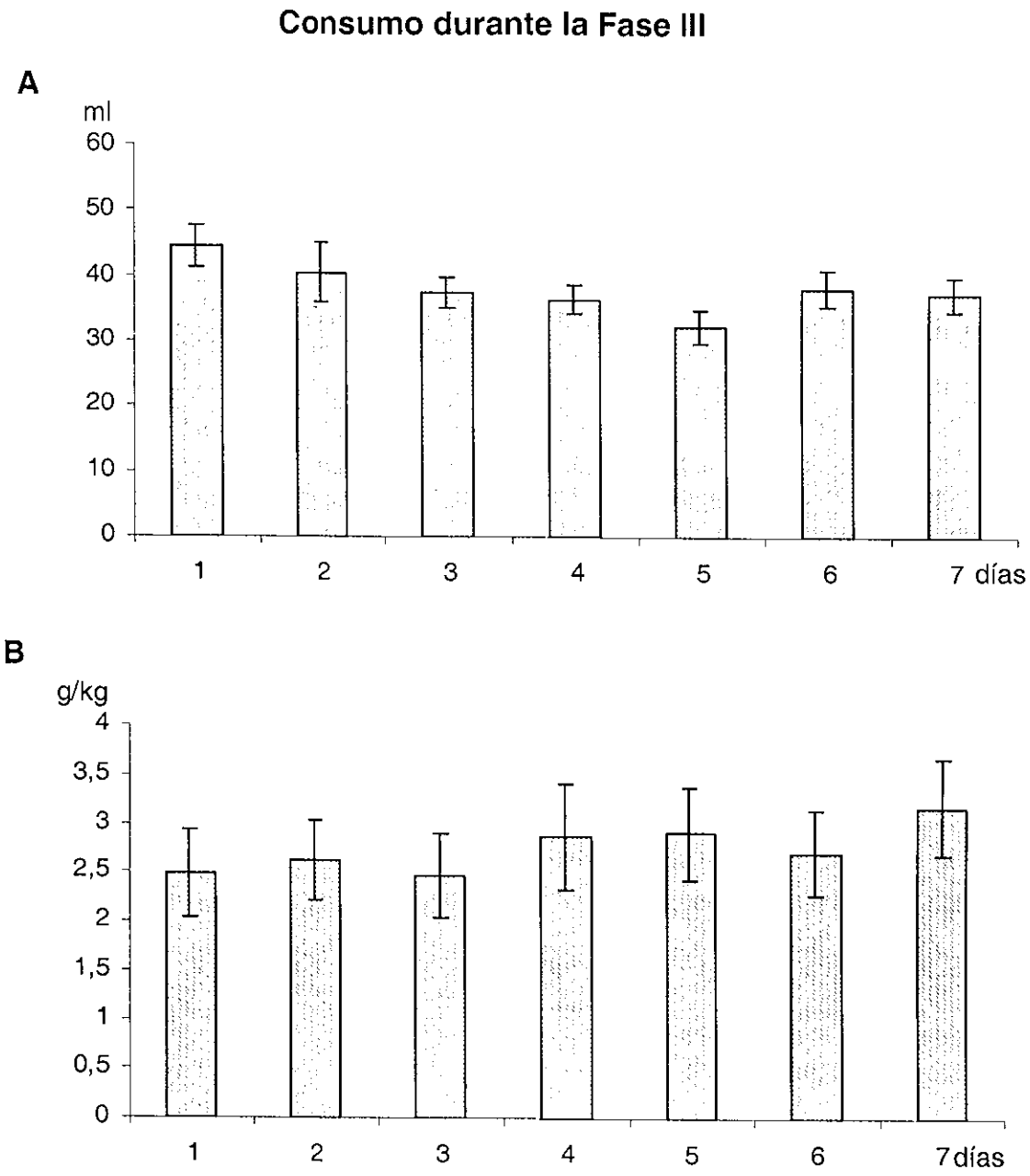


Fig 22: Media ± E.S. del consumo de agua (A) en ml. y de alcohol (B) en g/kg, durante los 7 días de consumo voluntario de la Fase III de inducción. La concentración de alcohol durante todos los días fue de 10%.

Media del Consumo durante la Fase III y el Consumo Final

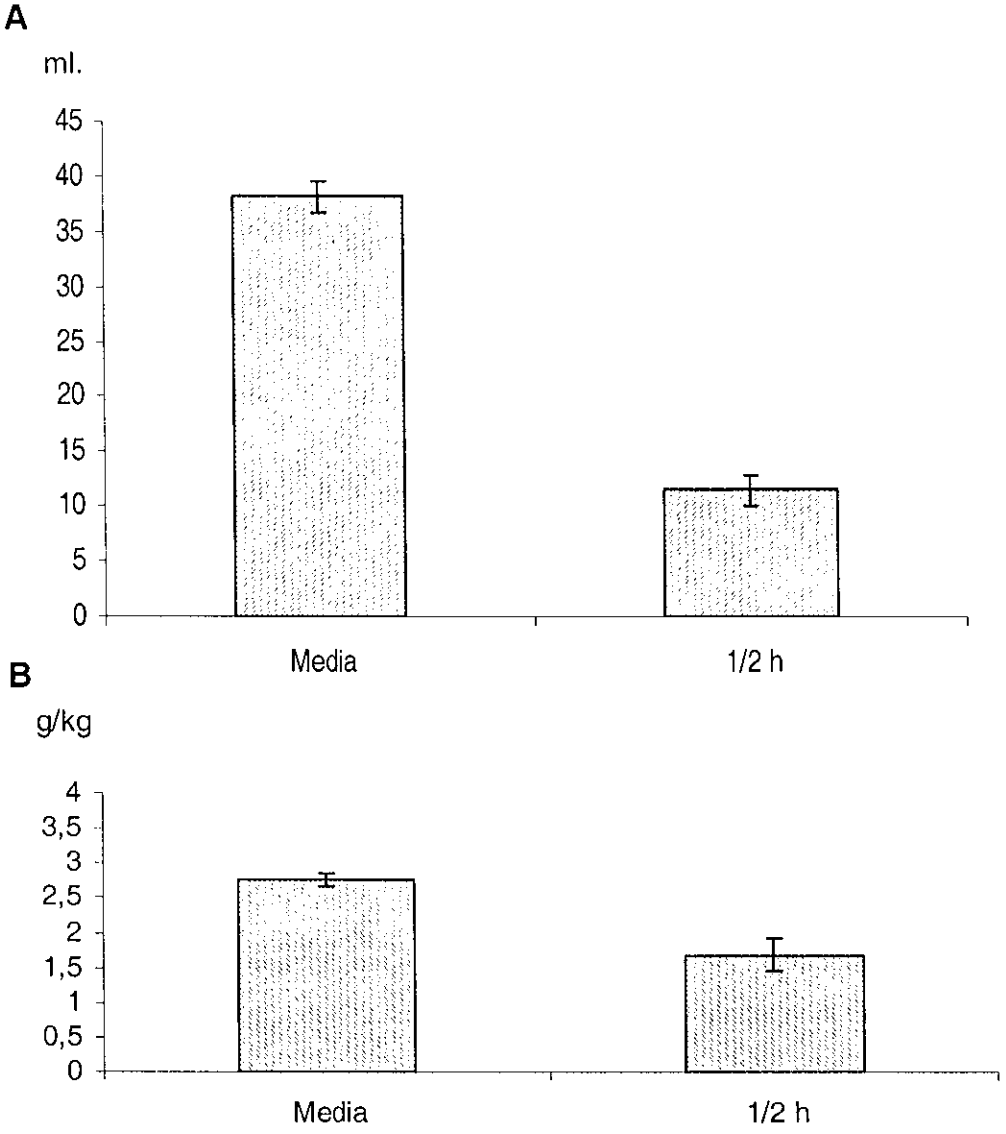


Fig 23: Media ± E.S. del consumo de agua (A) en ml. y de alcohol (B) en g/kg, durante los 7 días de consumo voluntario (Media) y el consumo durante media hora posterior al periodo de privación (1/2 h). La concentración de alcohol durante todos los días fue de 10%.

5.2 DESCRIPCIÓN CONDUCTUAL

Inmediatamente después de media hora de libre consumo de alcohol posterior a 23 horas de privación de líquidos, los sujetos presentaron una pequeña alteración en la conducta de husmeo y en su motricidad, sin que ésta alteración fuera dramática, además que se mostraban atentos.

5.3 RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Para el análisis del EEG se contó con 13 sujetos, ya que no todos los sujetos que completaron el esquema de inducción mostraron un registro de EEG adecuado.

5.3.1 RESULTADOS DE POTENCIA RELATIVA (PR)

Núcleo Accumbens

En el Acc tanto izquierdo como derecho no se observaron diferencias significativas en ninguna de las bandas. Sin embargo, puede observar que en la banda de 8-12 Hz, hubo una tendencia al decremento en la potencia relativa en los periodos posteriores al consumo voluntario de alcohol, con respecto al periodo basal, esto en el Acc izquierdo y en el derecho. Asimismo se puede observar que en la banda de 13-21 Hz los tres periodos posteriores al consumo voluntario de alcohol presentaron un incremento en la potencia relativa con respecto al periodo basal, aunque dicho incremento no fue estadísticamente significativo en estas estructuras (Fig. 24 A y B).

Área Tegmental Ventral

En el ATV izquierda en las bandas de 4-7 y 8-12 Hz no se observaron diferencias significativas, sin embargo, en la banda de 13-21 Hz se presentó un incremento de la PR durante el periodo de 15-20 min. ($t=-2.293$; $p<0.0407$) y de 20-30 min. ($t=-3.239$; $p<0.00283$) con respecto al periodo basal (Fig. 25 A).

En el ATV derecha, al igual que el ATV izquierda, sólo se observaron cambios significativos en la banda de 13-21 Hz, donde el periodo de 15-20 min. ($t=-2.629$; $p<0.002201$) y de 20-30 min. ($t=-3.215$; $p<0.00742$) presentaron un incremento con respecto al periodo basal (Fig. 25B).

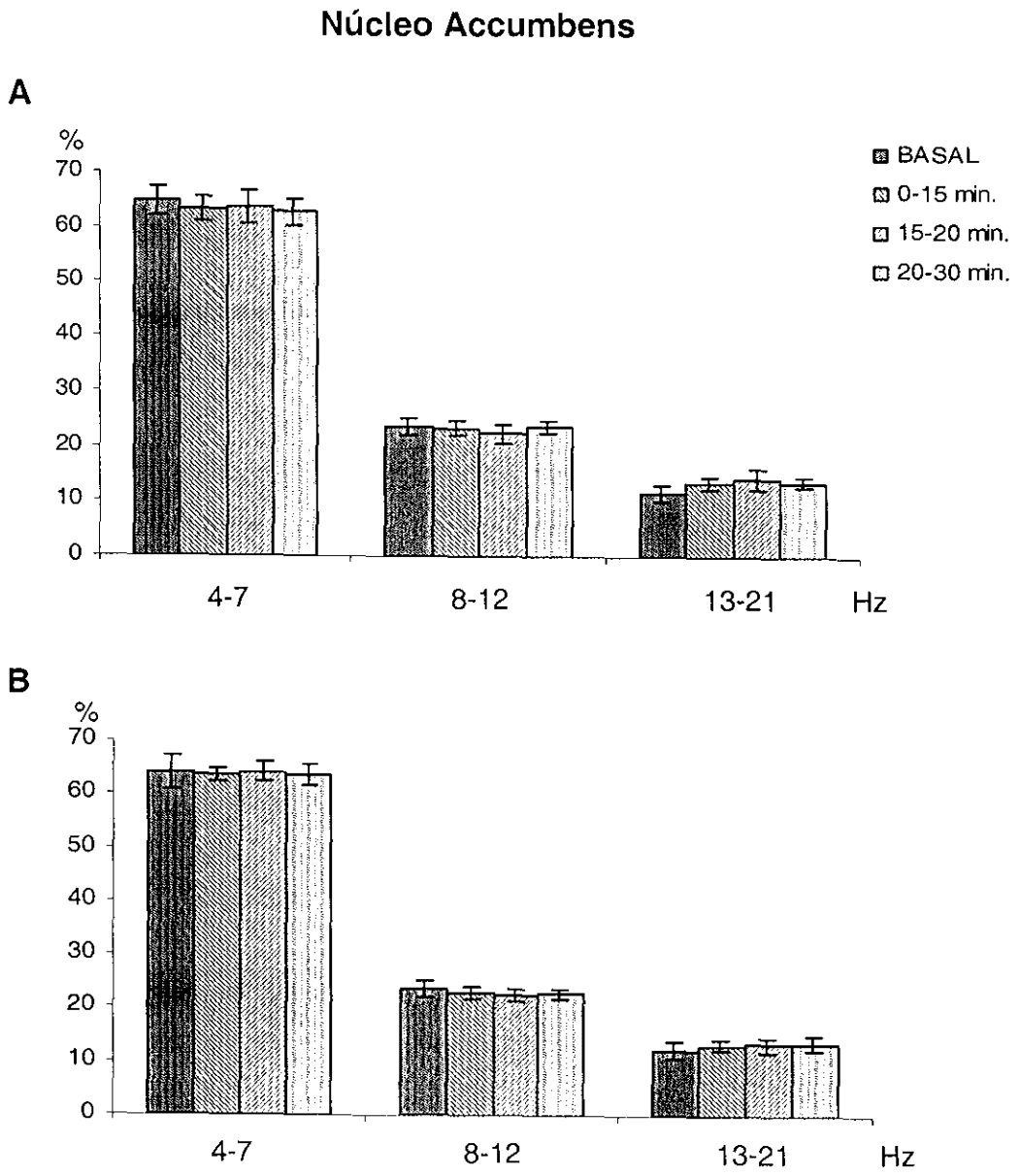


Fig. 24: Media ± ES de la PR (%) de las diferentes bandas de frecuencia en el Acc izquierdo (A) y derecho(B), durante los diferentes periodos del registro de EtOHV.

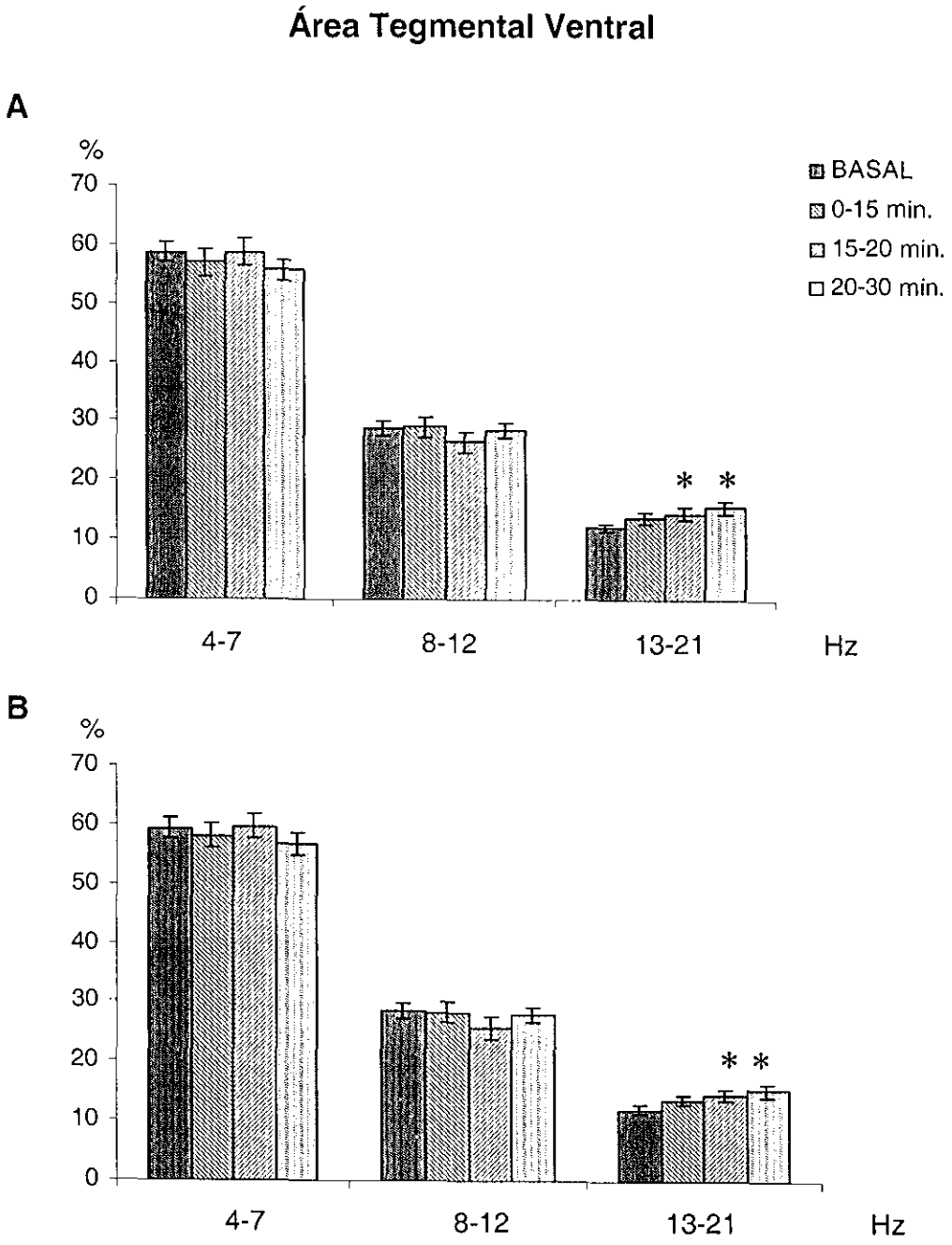


Fig. 25: Media ± ES de la PR (%) de las diferentes bandas de frecuencia en el ATV izquierda (A) y derecha (B), durante los diferentes periodos del registro de EtOHV (* significativamente mayor que basal).

5.3.2 RESULTADOS DE CORRELACIÓN (r)

5.3.2.1 Correlación Inter Hemisférica

Núcleo Accumbens

Una vez realizado el análisis de la r entre Acc izquierdo y derecho, no se observó ninguna diferencia significativa en la correlación en ninguna banda de frecuencia. Sin embargo, al observar que en las tres bandas de análisis los periodos posteriores al consumo voluntario presentaron un incremento en la r con respecto al periodo basal (Fig. 26 A)

Area Tegmental Ventral

En esta estructura no se observó ningún cambio significativo en la correlación en ninguna de las bandas. Sin embargo, en las tres bandas se puede notar un incremento en la correlación en los periodos posteriores al consumo voluntario de alcohol con respecto al periodo basal (Fig. 26B).

5.3.2.2 Correlación Intra Hemisférica

Izquierda

En la banda de 4-7 Hz se puede notar un decremento en la correlación de los periodos post consumo voluntario de alcohol en relación al periodo basal, aunque éste decremento no sea significativo. En este análisis sólo se observaron cambios significativos en la banda de 13-21 Hz, en donde se observó un incremento en la correlación del periodo de 0-15 min. ($t=-4.13$; $p<0.0014$), de 15-20 min. ($t=-2.602$; $p<0.02315$) y de 20-30 min. ($t=-2.96$; $p<0.01193$) con respecto al periodo basal (Fig. 27 A).

Derecha

Al igual que en el análisis de la r intra hemisférica izquierda, en la derecha se pudo observar un incremento en la r, únicamente en la banda de 13-21 Hz, donde el periodo de 0-15 min. ($t=-3.059$; $p<0.00992$), de 15-20 min. ($t=-3.175$; $p<0.008$) y de 20-30 min. ($t=-2.443$; $p<0.03097$) presentaron este incremento con relación al periodo basal (Fig. 27B).

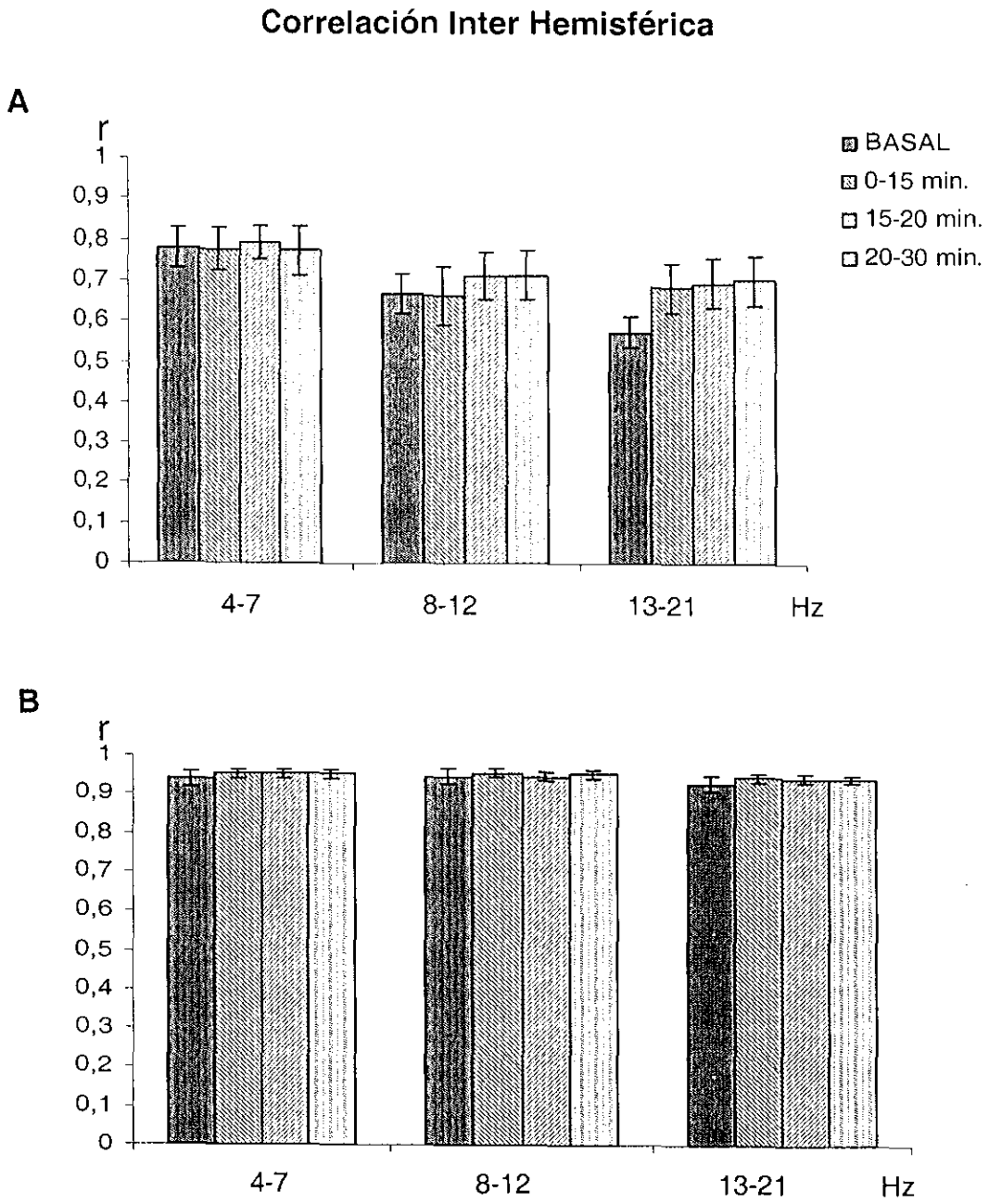


Fig. 26 Media ± ES de la correlación (r) Inter Hemisférica en el Acc (A) y ATV (B) de las diferentes bandas de frecuencia, durante los diferentes periodos del registro de EtOHV.

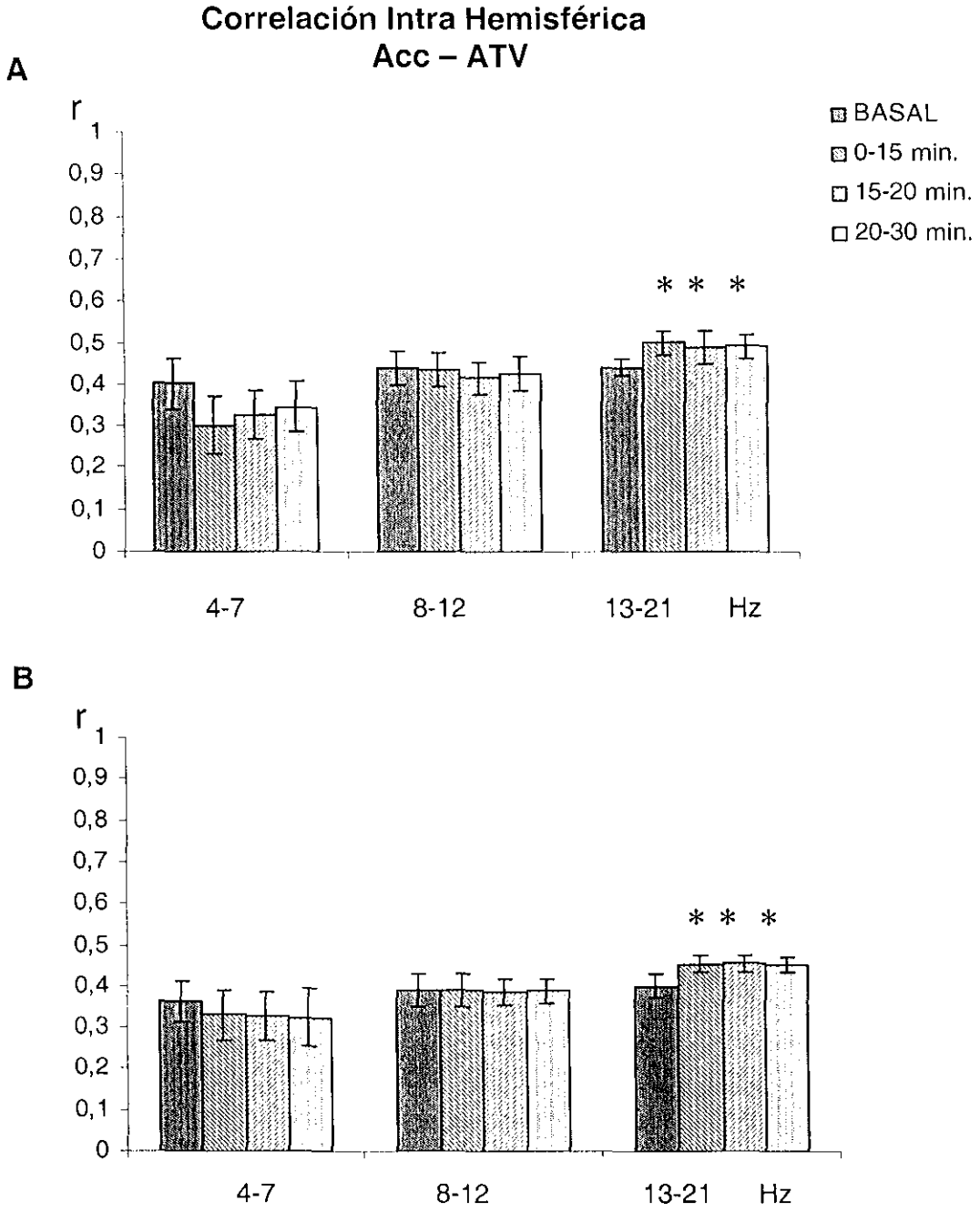


Fig. 27 Media ± ES de la correlación (r) Intra Hemisférica izquierda (A) y derecha (B), entre el Acc y el ATV, de las diferentes bandas de frecuencia, durante los diferentes periodos del registro de EtOHV (*significativamente mayor que basal).

6. COMPARACIÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICA DE LOS DIFERENTES ESTADOS FISIOLÓGICOS

Con el objetivo de comparar los cambios electroencefalográficos durante las diferentes conductas motivadas que se analizaron durante este estudio, se realizaron tres comparaciones por separado que se revisaron y presentan en conjunto, donde se pueden observar los siguientes periodos: periodo del minuto 15 a 25 posterior a una inyección i.p. de solución salina (Salina) como vehículo; desde el primer minuto post intromisión (PI); desde el primer minuto post eyaculación (PE); el periodo del minuto 15 a 25 post administración forzada de alcohol (EtOHF); y el periodo del minuto 15 a 20 posteriores al consumo voluntario de alcohol (EtOHV). En este análisis se llevó a cabo con una *n* de 12 sujetos, ya que se buscó que fueran los mismos sujetos en todas las situaciones con los que se realizara en la comparación y que tuvieran un registro satisfactorio.

6.1. RESULTADOS DE POTENCIA RELATIVA

Núcleo Accumbens (Acc)

En el Acc izquierdo se observó un incremento en la PR, la banda de 8-12 Hz presentó un incremento durante el periodo PI con respecto a los periodos PE ($t=3.251$; $p<0.00537$), EtOHF ($t=2.266$; $p<0.004461$) y EtOHV ($t=4.092$; $p<0.00178$). Similarmente, el periodo PE presentó un incremento de la PR de esta banda pero solo respecto a EtOHV ($t=3.641$; $p<0.00388$). Finalmente, en la banda de 13-21 Hz se presentó un incremento en la PR durante los periodos PE ($t=-6.503$; $p<0.0001$), EtOHF ($t=-3.554$; $p<0.00452$) y EtOHV ($t=-2.639$; $p<0.002302$) con respecto al periodo PI (Fig. 28 A).

En la banda de 8-12 Hz, en el Acc derecho, el periodo PI presentó un incremento de PR con respecto al periodo EtOHV ($t=3.17$; $p<0.00892$), así como con respecto al periodo PE ($t=3.075$; $p<0.00771$), el periodo PE presentó un incremento de PR con respecto al periodo EtOHV ($t=3.145$; $p<0.00932$). La banda de 13-21 Hz en el Acc derecho presentó un comportamiento similar al Acc izquierdo, donde el periodo PI presentó un decremento de PR con respecto a los periodos PE ($t=3.746$; $p<0.00004$), EtOHF ($t=-3.554$; $p<0.00452$) y a EtOHV ($t=-2.639$; $p< 0.02302$) (Fig. 28 B).

Área Tegmental Ventral

La PR en el ATV izquierda, en la banda de 8-12 Hz, el periodo PI presentó una mayor PR con respecto a los periodos PE ($t=4.843$; $p<0.00021$), EtOHF ($t=3.082$; $p<0.01044$) y EtOHV ($t=4.207$; $p<0.00147$). También el periodo PE presentó una mayor PR con respecto a los periodos EtOHF ($t=3.249$; $p<0.00774$) y EtOHV ($t=2.59$; $p<0.02514$). En la banda de 13-21 Hz, el periodo PI presentó un decremento en la PR con respecto a los periodos PE ($t=-5.584$; $p<0.00005$), EtOHF ($t=4.416$; $p<0.00104$) y EtOHV ($t=-3.796$; $p<0.00296$). El periodo EtOHF presentó un incremento en la PR con respecto a los periodos salina ($t=2.941$; $p<0.01343$) y PE ($t=-2.388$; $p<0.03599$) (Fig. 29 A).

La PR en el ATV derecha, al igual que en el ATV izquierda, en la banda de 8-12 Hz, se presentó un incremento de la PR durante el periodo PI con respecto a los periodos PE ($t=4.6$; $p<0.00035$), EtOHF ($t=3.306$; $p<0.00701$) y EtOHV ($t=3.848$; $p<0.00271$). También en esta banda, el periodo PE presentó un incremento de la PR con respecto a los periodos EtOHF ($t=3.558$; $p<0.00448$) y EtOHV ($t=2.501$; $p<0.02945$). En la banda de 13-21 Hz se pudo observar un decremento de la PR durante el periodo PI con respecto a los periodos PE ($t=-4.903$; $p<0.00019$), EtOHF ($t=-4.645$; $p<0.00071$) y EtOHV ($t=-4.044$; $p<0.00194$). El periodo EtOHF presentó un incremento de la PR con respecto al periodo salina ($t=-3.684$; $p<0.0036$) y al periodo PE ($t=-3.076$; $p<0.01056$) (Fig. 29B).

Núcleo Accumbens

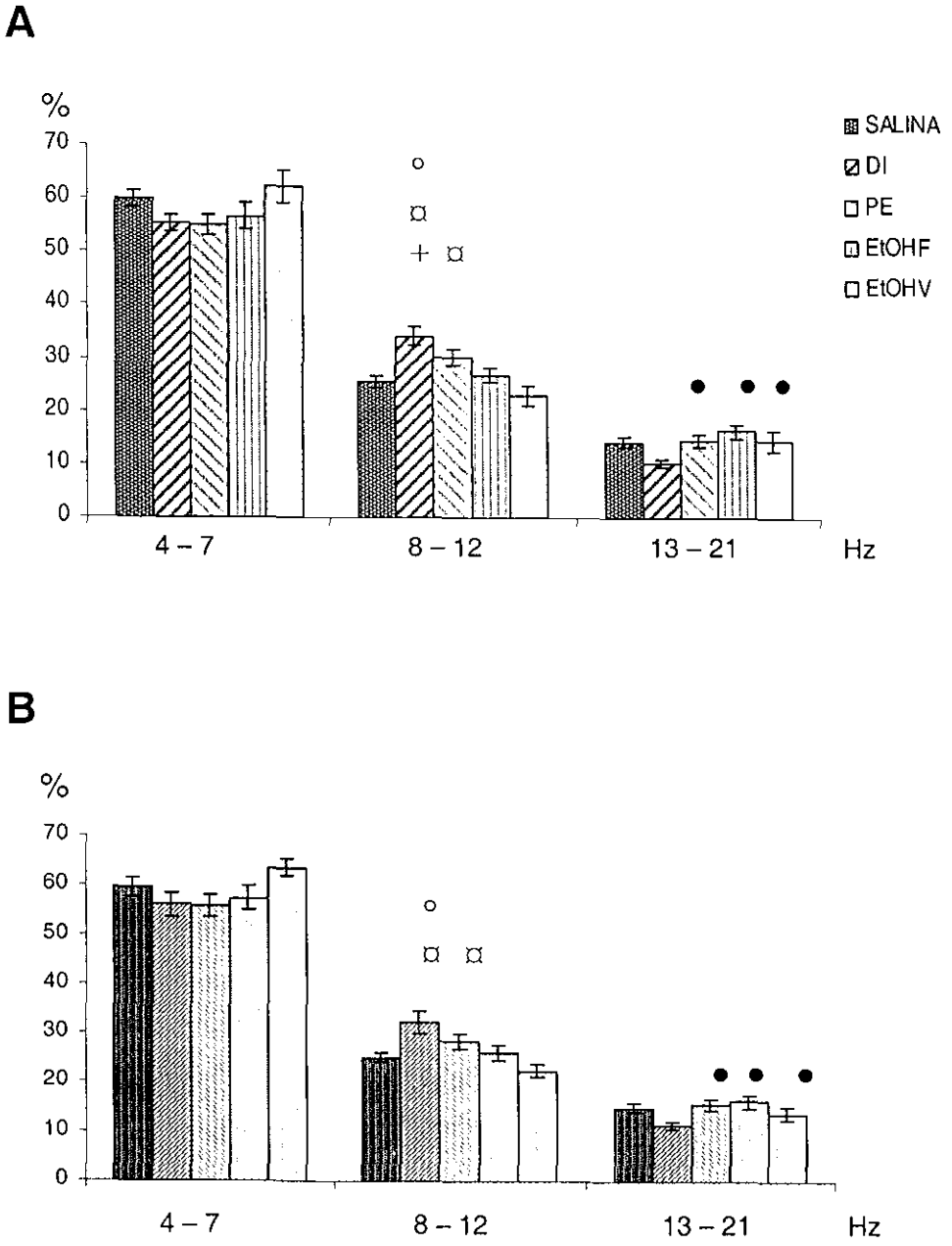


Fig. 28. Media ± ES de la PR (%) de las diferentes bandas de frecuencia en el Acc izquierdo (A) y derecho (B), durante los diferentes periodos correspondientes a cada estado fisiológico. [•respecto al primer minuto post intromisión (PI); ○ respecto al primer minuto post eyaculación (PE); + respecto a los 15 a 25 minutos post EtOHF; ¤respecto a los 15 a 20 minutos post EtOHV].

Área Tegmental Ventral

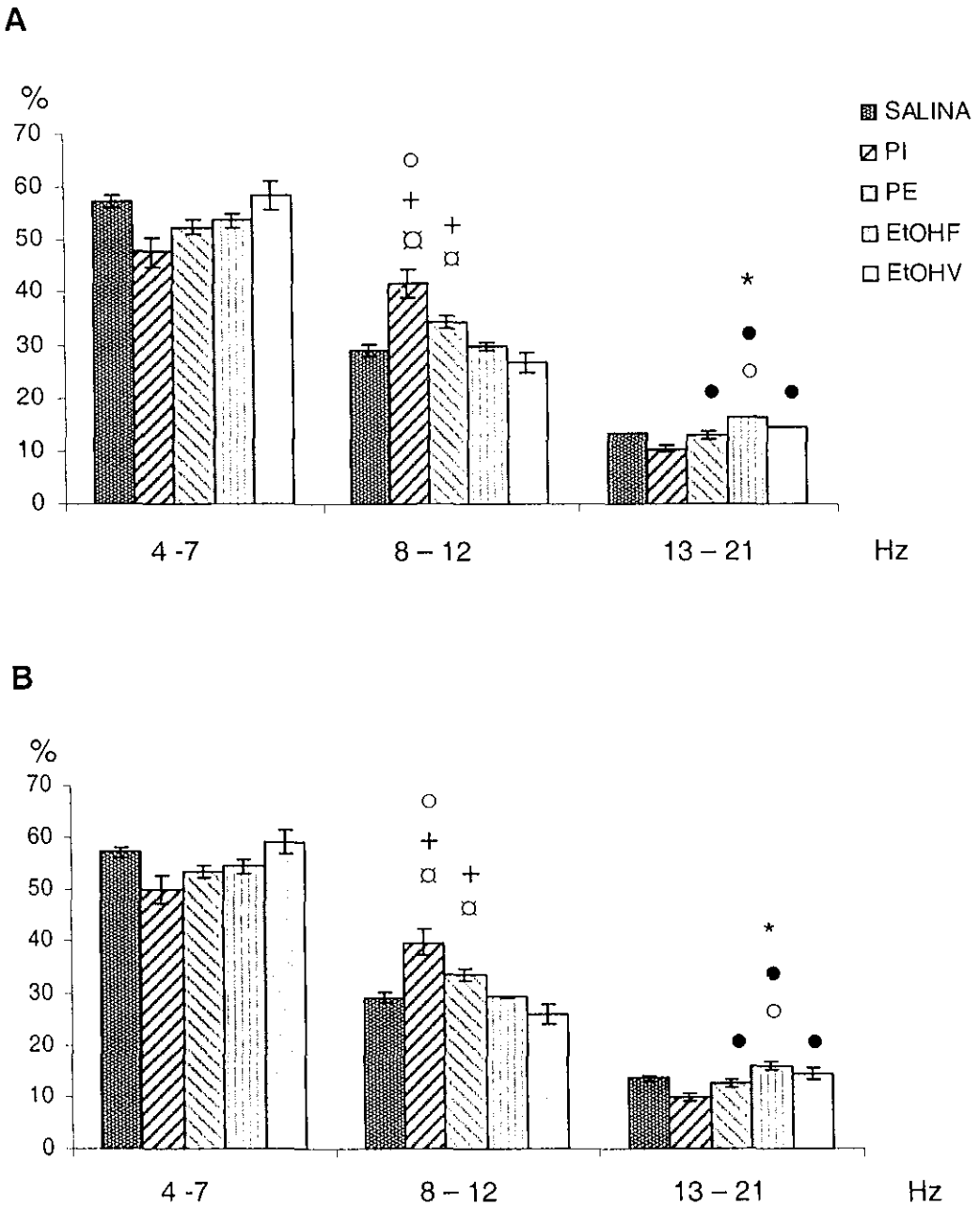


Fig. 29. Media ± ES de la PR (%) de las diferentes bandas de frecuencia en el ATV izquierda (A) y derecha (B). [*respecto al periodo salina; •respecto al primer minuto post intromisión (PI); ○ respecto al primer minuto post eyaculación (PE); + respecto a los 15 a 25 minutos post EtOHF; ¤respecto a los 15 a 20 minutos post EtOHV].

6.2 RESULTADOS DE CORRELACIÓN

6.2.1 CORRELACIÓN INTER HEMISFÉRICA

Núcleo Accumbens (Acc)

En la banda de 4-7 Hz se presentó un decremento en la r durante el periodo EtOHF con respecto a los periodos de PI ($t=2.562$; $p<0.02690$) y EtOHV ($t=-2.43$; $p<0.03339$). También en esta banda, el periodo PI presentó un incremento en la r con respecto al periodo PE ($t=2.706$; $p<0.01626$). La r en la banda de 8-12 Hz presentó un patrón similar al de la banda de 4-7 Hz, donde el periodo EtOHF presentó un decremento con respecto a la observada durante PI ($t=2.452$; $p<0.03209$) y EtOHV ($t=-2.875$; pz0.01509). El periodo PI presentó también un incremento en la r con respecto al periodo PE ($t=3.406$; $p<0.01326$). Finalmente, en la banda de 13-21 Hz, se presentó solo un incremento en la r del periodo EtOHV ($t=-2.279$; $p<0.04365$) con respecto al periodo EtOHF (Fig. 30 A).

Área Tegmental Ventral

La r en el ATV presentó un incremento durante el periodo de EtOHV la r presentó un incremento con respecto al periodo EtOHF ($t=-2.72$; $p<0.01993$) en la banda de 4-7 Hz. La banda de 8-12 y de 13-21 Hz no presentaron ninguna diferencia significativa (Fig. 30 B).

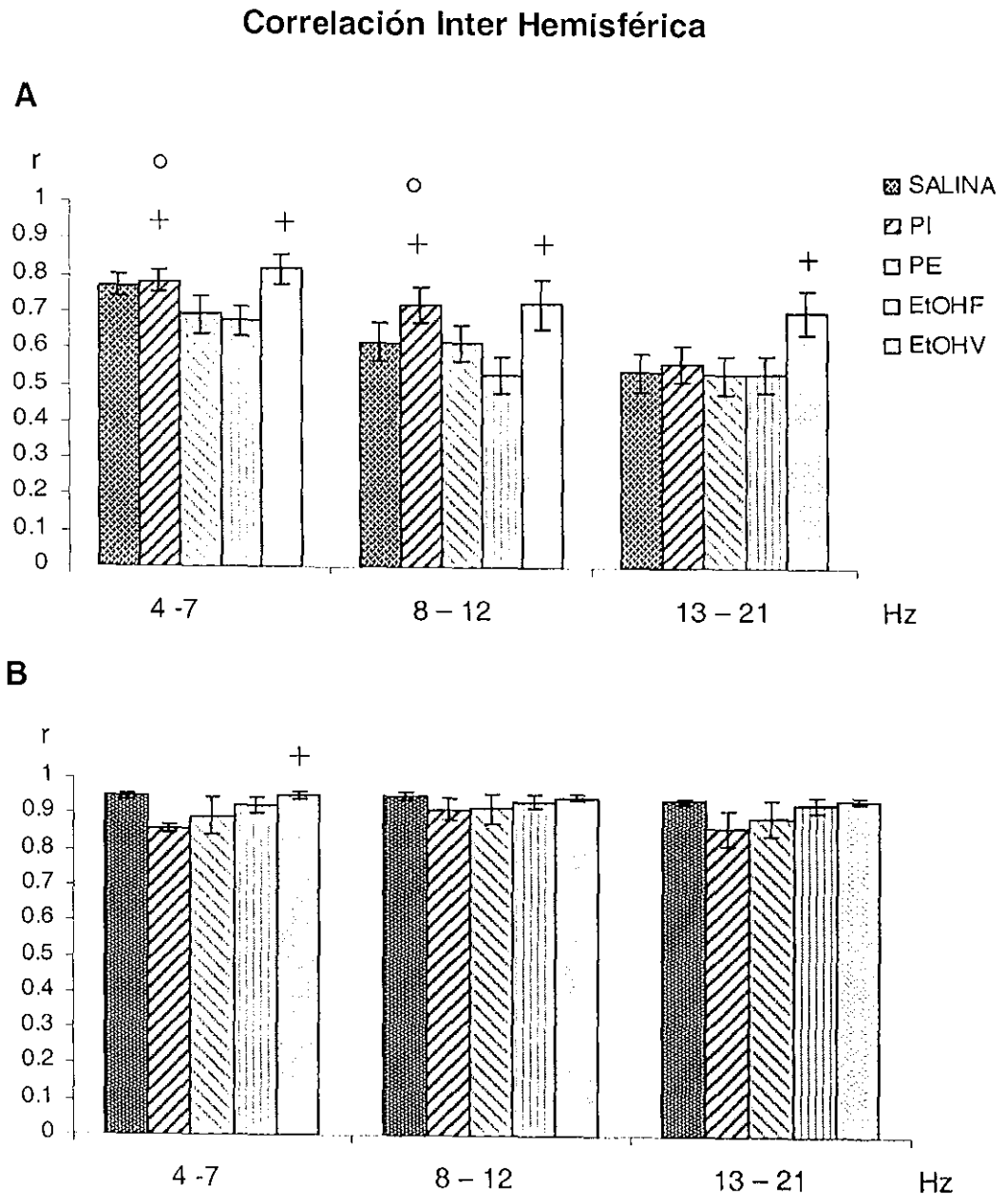


Fig. 30. Media ± ES de la correlación (r) inter hemisférica de las diferentes bandas de frecuencia en el Acc (A) y en el ATV (B). [•respecto al primer minuto post intromisión (PI); ○respecto al primer minuto post eyaculación (PE); + respecto a los 15 a 25 minutos post EtOHF; □ respecto a los 15 a 20 minutos post EtOHV].

6.2.2 CORRELACIÓN INTRA HEMISFÉRICA

Izquierda

En éste análisis sólo se pudo observar un incremento significativo de la r durante el periodo PI con respecto al periodo PE ($t=3.798$; $p<0.00175$) en la banda de 4-7 Hz (Fig. 31 A).

Derecha

La banda de 4-7 presentó una tendencia similar a la observada en la r intra hemisférica derecha, esto es, el periodo PI presentó un incremento de la r respecto al periodo PE. Las bandas de 8-12 y 13-21 Hz no presentaron diferencias estadísticamente significativas (Fig. 31 B).

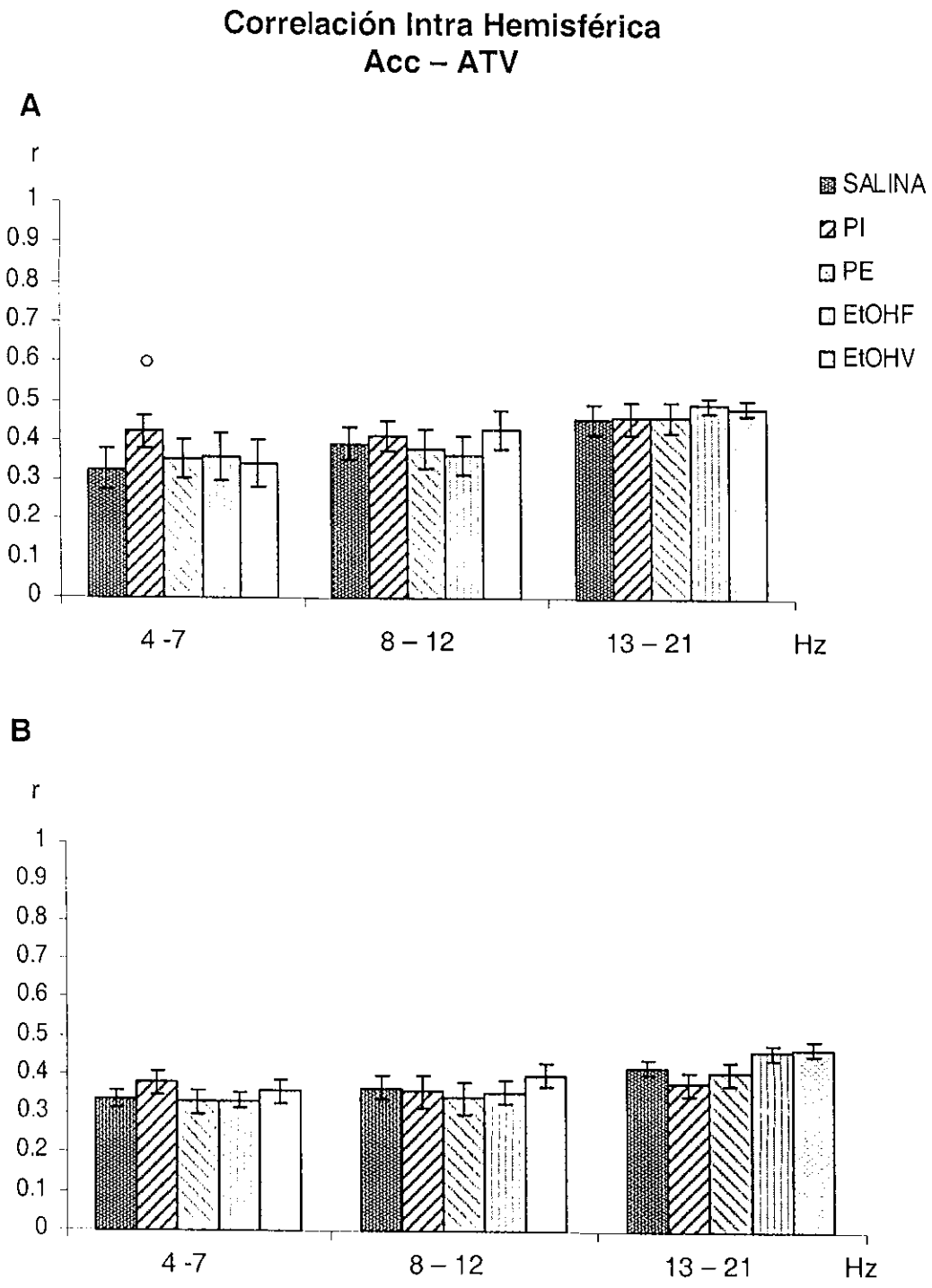


Fig. 31. Media ± ES de la correlación (r) intra hemisférica izquierda (A) y derecha (B), de las diferentes bandas de frecuencia. [o respecto al primer minuto post eyaculación (PE)].

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto que la funcionalidad electroencefalográfica, así como la correlación entre el Acc y el ATV presentaron cambios específicos y particulares en relación a la conducta sexual, la administración forzada de alcohol y el consumo voluntario de alcohol, aún cuando los tres estados fisiológicos se han asociado con un incremento en los niveles extracelulares de DA en ambas estructuras.

Numerosos estudios han mostrado que durante la ejecución de conductas reforzantes (como la ingesta o la conducta sexual), así como en respuesta a la intoxicación de alcohol y de otras drogas de abuso, ocurre un incremento en los niveles extracelulares de dopamina tanto en el área tegmental ventral (ATV) como en el núcleo accumbens (Acc).

En la rata, la conducta sexual es una conducta motivada y reforzante, mientras que con respecto a la ingesta de alcohol existe controversia, ya que así como hay varios reportes que sugieren un claro efecto reforzante de esta sustancia en roedores, existen también otros tantos estudios que ponen en duda tal efecto.

Los resultados del presente experimento confirman la hipótesis de que aún cuando ante situaciones conductuales o fisiológicas tan diferentes (intoxicación de alcohol y conducta sexual) ocurre un evento neuroquímico similar, la funcionalidad de las estructuras que conforman a la vía dopaminérgica mesoaccumbens es diferente, lo cual podría explicar o fundamentar el diferente procesamiento cerebral asociado a estos estados fisiológicos.

La conducta sexual es una conducta motivada típica de la especie que forma parte del repertorio conductual de la rata y que, como se ha mostrado en muchos estudios, involucra un importante componente hedónico altamente reforzante. Al igual que otras conductas motivadas, esta conducta voluntaria resulta del funcionamiento coordinado de numerosas estructuras y sistemas neuroquímicos cerebrales. Entre los sistemas de neurotransmisión que más han sido implicados en esta conducta están la dopamina, la noradrenalina, la serotonina y los opioides endógenos.

Durante muchos años ha sido reconocido que los sistemas DA cerebrales forman una parte integral del sustrato neural de la motivación y de la ejecución sexual masculina (Bitran & Hull, 1987; Sachs & Meisel, 1988). Drogas que estimulan receptores o neuronas DA, como la apomorfina, d-anfetamina y levodopa pueden incrementar el deseo sexual y el arousal en humanos y estimulan las respuestas de monta, intromisión y eyaculación en ratas macho. Inversamente, antagonistas DA comúnmente usados como antipsicóticos y antieméticos alteran el deseo sexual, el arousal y orgasmo en humanos y alteran el inicio y tasa de copulación en ratas macho sexualmente activas.

El sistema DA meso-acumbens forma parte del circuito mesocorticolímbico, el cual se origina en las células del área tegmental ventral (ATV) que proyectan a través del fascículo medial del cerebro anterior hacia el Acc, tubérculo olfatorio, corteza frontal y especialmente amígdala. Este circuito también incluye conexiones con el hipotálamo y aferentes al Acc desde corteza límbica, corteza olfatoria y especialmente amígdala (Di Chiara, 1997; Cooper, 2002).

La mayoría de las estructuras que conforman al circuito mesocorticolímbico forman parte también del denominado sistema recompensante o sistema de reforzamiento, el cual implica a aquellas estructuras cerebrales en las cuales es capaz de inducirse la conducta de auto-estimulación.

Existen numerosos reportes de que los niveles de DA y de sus metabolitos, se incrementan en el Acc y en el ATV desde que la rata macho está en presencia de una hembra receptiva y que alcanza los niveles más altos durante la ejecución de la conducta sexual, disminuyendo gradualmente después de la eyaculación (Pfaus & Phillips, 1991; Damsma & cols. 1992; Wenkstern & cols. 1993). En este estudio, encontramos que tanto el Acc como el ATV izquierdo y derecho, mostraron un patrón electroencefalográfico similar en relación a la conducta sexual. El principal resultado consistió en que específicamente durante el periodo posterior a la Intromisión (PI), se presentó una mayor PR de la banda de 8-12 Hz, así como una menor PR de las frecuencias más lentas (4-7 Hz) y de las frecuencias más rápidas (13-21 Hz).

Esta actividad rítmica lenta que es generada en el hipocampo y registrada en el ATV y en otras estructuras cerebrales por un proceso de conducción en volumen (Lemoal & Cardo, 1975; Yamaguchi y cols. 1967), se ha asociado con un estado de inmovilidad alerta (Kramis, Vanderwolf & Bland, 1975) así como con condiciones conductuales placenteras o altamente motivacionales tales como ingestión de leche en gatos, lactancia en madres que alimentan a su bebé y periodo refractario posteyaculatorio en ratas (Cervantes, Ruelas & Alcalá, 1992; Lincoln, 1980). El hecho de que en ambas estructuras de la rata macho la actividad rítmica lenta de 8-12 Hz presentó una mayor proporción durante la PI, podría asociarse con el estado motivacional o de ansiedad motivacional que precede a la eyaculación, estado motivacional que se considera es importante para que la rata alcance el umbral eyaculatorio (Larsson, 1956; Fernández-Guasti & cols. 1989).

Existen varios reportes que han puesto de manifiesto la participación del ATV y del Acc en la manifestación de la conducta sexual en la rata macho. La lesión eléctrica o química del ATV y del Acc se ha asociado con alteraciones sobre todo en los aspectos motivacionales (Everitt, 1990), aunque también se han manifestado alteraciones en la ejecución sexual posteriores a la administración de agonistas dopaminérgicos en el ATV (Hull & cols. 1991). Asimismo, se ha descrito que la transmisión de DA en el Acc de ratas macho podría jugar un papel muy importante en la motivación y conducta sexual, ya que se han registrado incrementos en la DA de ratas macho durante actividad sexual preparatoria y aún más durante la cópula y que estos cambios en la transmisión de DA desde el ATV al Acc no están relacionados únicamente con la actividad motora. Wenkstern y cols. (1993) han propuesto que los aumentos de DA están relacionados de forma más directa con las intromisiones que con las montas, ya que los niveles más elevados de DA se han detectado sobre todo en relación a la ocurrencia de intromisiones, más que en relación a las montas.

Así pues, aunque resulta bastante aventurado proponerlo, es probable que este incremento de la PR en la banda de 8-12 Hz durante el periodo PI se asocie con los elevados niveles de DA que se han medido durante el periodo posterior a

las intromisiones en el Acc y en el ATV (Pfaus & Phillips, 1991; Damsma & cols. 1992; Wenkstern & cols. 1993).

El grado de correlación entre dos regiones neurales es indicado por el grado de similitud entre la actividad EEG de ambos sitios (López da Silva, 1991), lo cual es el fundamento de los estados funcionales de las redes neurales (Shaw, 1984). Una baja correlación refleja grandes diferencias funcionales y viceversa, una alta correlación refleja un funcionamiento más homogéneo entre estructuras.

Así pues, un resultado muy interesante fue obtenido también en la correlación interaccumbens, donde específicamente durante el periodo PI, la correlación de la banda de 8-12 Hz entre el Acc izquierdo y el derecho se incrementó significativamente respecto a la situación basal, en presencia de hembra y periodo PE, mientras que la correlación de las bandas de 4-7 y 13-21 Hz disminuyó. Esta similitud en el comportamiento de la PR y la correlación inter-accumbens no fue manifestada en la correlación entre ATV izquierda y derecha, lo cual pone de manifiesto que la correlación entre el accumbens izquierdo y derecho fue diferente de la funcionalidad entre el ATV izquierda y derecha durante el periodo PI.

Ya que en el Acc es donde se observaron de forma más evidente los cambios en la PR y correlación de las tres bandas de frecuencia, sería posible sugerir que la funcionalidad del núcleo accumbens está más relacionada con la modulación de los aspectos motivacionales implícitos en la ejecución sexual de la rata macho. Los registros EEG se efectuaron en la corteza del núcleo accumbens, área que ha sido principalmente involucrada en la generación de experiencias hedónicas (placer consumatorio) (Ikemoto & Panksepp, 1999; Richardson & Gratton, 1998). Asimismo, se ha sugerido que el papel de la actividad DAérgica en la corteza del Acc puede determinar el nivel general de motivación y el esfuerzo que el individuo puede llevar a cabo para conseguir la recompensa. La ejecución de la respuesta de intromisión por sí misma es considerada una respuesta apetitiva cuya ejecución incrementa la motivación sexual para llegar a la eyaculación (componente consumatorio recompensante de la cópula) (Bermant,

1965), por lo que el mayor involucramiento de la corteza del Acc en este periodo parece probable.

Respecto a la correlación intrahemisférica, se encontró que entre el Acc y el ATV del hemisferio izquierdo así como del derecho, el periodo PI se caracterizó por mostrar una mayor correlación en la banda de 4-7 y 8-12 Hz, mientras que en la banda de 13-21 Hz no hubo diferencias importantes. El hecho de que el Acc y el ATV de cada hemisferio funcionen de forma similar sobre todo en las frecuencias lentas durante el periodo PI pudiera asociarse con el procesamiento motivacional de la ejecución de la intromisión para seguir ejecutando la conducta sexual hasta llegar a la eyaculación. El ATV sobre todo, ha sido considerada como una estructura crítica en la integración de estímulos multimodales y su transmisión a los sistemas de ejecución (Mogenson, Jones & Yim, 1980). Por otro lado, se ha mostrado que la lesión del ATV altera la ejecución sexual y que agonistas DAérgicos facilitan el inicio de la conducta sexual (Everitt, 1990; Hull & cols. 1991; Pfaus & Phillips, 1991; Pfaus, 1999; Pfaus, Kippin & Centeno, 2000). Así, es posible que la alta proporción de frecuencias de 8-12 Hz en el Acc y ATV, así como la alta correlación intrahemisférica entre estas estructuras durante el periodo PI, pudiera representar un procesamiento característico de la estimulación peneana durante la intromisión que coadyuvaría a la mayor motivación y a la subsiguiente ejecución de la interacción sexual hasta lograr la eyaculación.

Ahn propuso en 1999, que en la rata, el Acc permite darle un valor incentivo a estímulos biológicamente relevantes, por lo que es factible que el incremento tanto en la PR como en la correlación en el Acc esté reflejando un procesamiento específico para inducir al sujeto a continuar la conducta sexual hasta llegar a la eyaculación, que es la culminación de la conducta sexual. Este incremento en la actividad en el Acc y mayor actividad sincrónica en esta estructura, podría estar relacionado con el incremento en la concentración de DA que llega al Acc desde el ATV y que podría estar facilitando una funcionalidad específica que permita darle un valor incentivo a este evento. Al tomar en cuenta la correlación entre el Acc y el ATV, también existe un incremento en la correlación en las bandas lentas, lo que

podría estar apoyando el hecho de que el ATV esté permitiendo esta funcionalidad para incrementar la motivación del sujeto.

Por lo menos en dos estudios (Kiyatkin, 1999; Brady & O'Donnell, 2004) se ha propuesto que en determinadas circunstancias, sobre todo en aquellas que el evento es biológicamente relevante, como podría ser la conducta sexual, la DA que llega al Acc desde el ATV podría estar jugando un papel restrictivo hacia otras aferencias, como aquellas que llegan desde la CPF. Entonces, aunque es muy aventurado, esta alta sincronía en el funcionamiento entre el Acc y el ATV, sobre todo en las frecuencias lentas, durante el periodo PI, podría estar reflejando que a estas situaciones motivacionales naturales se les da un alto valor, en el que podría no estar involucrada la CPF.

Varios estudios han descrito que los niveles extracelulares de DA en el núcleo accumbens (Acc) se incrementan considerablemente cuando los organismos son tratados con sustancias como las anfetaminas, cocaína, opioides, etanol, nicotina y canabinoides. Además, Tassin (1998) en concordancia con una gran cantidad de estudios previos, sugieren que los efectos recompensantes de las drogas de abuso son mediados a través de mecanismos neurales que también participan en los aspectos de aproximación o motivacionales de otras conductas reforzantes (como la conducta sexual) y que el sistema DA meso-accumbens es un componente común de estos mecanismos.

Animales de laboratorio, como ratas y ratones, no consumen de manera voluntaria el alcohol, de tal manera que la mayoría de estudios en que se ha investigado el efecto del alcohol en estos sujetos, han sido efectuados administrando el alcohol de manera forzada por diferentes vías (intragástrica, intraperitoneal, o colocándoles como único líquido de bebida una solución de alcohol). Esta administración forzada de alcohol representa un evento estresante y aversivo para la rata. Por lo anterior, se han diseñado estrategias experimentales que permiten que un animal de laboratorio se autoadministre o consuma mayores cantidades de alcohol de forma voluntaria. Uno de los métodos que ha sido usado más ampliamente es el método de Inducción con dosis crecientes de alcohol, que ya ha sido explicado en los antecedentes. Este método tiene dos ventajas

importantes: uno, que la rata se va acostumbrando progresivamente al sabor y efectos del alcohol, de tal manera que su consumo ya no implica un evento estresante y/o aversivo, y dos, que las cantidades aunque pequeñas de alcohol que la rata consume, las consumen de forma voluntaria, ya que a la rata se le coloca un bebedero adicional con sólo agua.

En cuanto al consumo de alcohol y agua durante el periodo de inducción se observaron diferencias en las tres fases de este periodo. Durante la primera fase, en el primer día el consumo, cuando la concentración fue de 6%, el consumo fue elevado (4.658 g/kg), lo cual probablemente se debió a la novedad, ya que durante los días siguiente fue disminuyendo, aunque también la concentración fue incrementando; de tal manera que el último día de esta fase con una concentración de 10% el consumo se había reducido casi por la mitad (2.506 g/kg), pero sigue siendo un consumo alto.

En la Fase II, la solución de alcohol ofrecida estuvo en todos los días en una concentración de 10%. Los días de consumo forzado el consumo fue de casi el doble ($\bar{x}$= 5.2 g/kg) que los días de consumo voluntario (x=2.9 g/kg), sin embargo, el hecho que se haya forzado el consumo ofreciendo una sola botella con la solución de alcohol obliga al sujeto a consumirla para no sufrir deshidratación lo cual explica el mayor consumo de la solución de alcohol los días de consumo forzado.

El consumo de alcohol en la Fase III se mantuvo muy homogénea ya que no hubo ninguna variación de concentración de la solución de alcohol o de disponibilidad de agua. El consumo durante la media hora posterior a la privación fue de 1.685 g/kg que es mucho mayor que la dosis otorgada a los sujetos durante la administración forzada (0.75 g/kg), sin embargo, en el consumo voluntario el sujeto libremente elige el momento del consumo y por lo tanto no se puede especificar el momento exacto del consumo ni si el consumo fue continuo durante la media hora, mientras que en la administración forzada se puede especificar el momento de la administración, por tanto, aunque no se tiene la cantidad exacta de alcohol ingerida por cada sujeto, ni la temporalidad, es posible sugerir que los sujetos estaban bajo los efectos moderados del alcohol. En la literatura se

describe que los incrementos de DA en el Acc y en el ATV ocurren independientemente de la vía de administración del alcohol, así, es prácticamente seguro que los cambios EEG obtenidos en el periodo posterior al consumo voluntario de alcohol reflejan las alteraciones propias de tal consumo.

En este trabajo, encontramos claras diferencias en la funcionalidad de las estructuras que conforman al sistema dopaminérgico mesoaccumbens durante la intoxicación forzada de alcohol respecto a su consumo voluntario. La administración i.p de 0.75 g/kg de alcohol se asoció con un decremento de la PR de la banda de 4-7 Hz y con un incremento de la PR de la banda de frecuencias rápidas (13-21 Hz) durante los tres intervalos de tiempo posteriores a la administración i.p de alcohol (0-15, 15-25 y 25-60 minutos post inyección) respecto a la condición basal. Este efecto diferencial del alcohol sobre la banda de frecuencias lentas y rápidas fue constante tanto en el Acc como en el ATV del hemisferio izquierdo y derecho.

Se ha descrito que los efectos del alcohol sobre la funcionalidad cerebral varían dependiendo de la dosis tanto en humanos como en animales, pero que el efecto general consiste en una disminución de la frecuencia y voltaje del EEG (Ehlers & cols. 1992; Marrosu & cols. 1989; Morzorati & cols. 1988; Slawecki & cols. 2000). Dosis intoxicantes de alcohol administradas de forma aguda provocan efectos relativamente consistentes en el EEG espontáneo, especialmente en dosis altas (>2 g/kg). En dosis bajas (<1 g/kg), el alcohol provoca una actividad EEG generalizada de alta frecuencia y bajo voltaje (Kalant, 1975; Perrin & cols. 1975; Grupp, 1981; Ehlers & Reed, 1987). Sin embargo, algunos estudios han mostrado que el alcohol en dosis bajas no tiene ningún efecto sobre el EEG (Whishaw, 1976; Prado de Carvalho & Izquierdo, 1977) o que produce una actividad EEG generalizada de bajas frecuencias y alto voltaje (Klemm & Stevens, 1974). En dosis moderadas (1–2 g/kg) y altas, el alcohol produce actividad EEG generalizada de frecuencias lentas y de bajo voltaje en humanos, gatos y monos (Wallgren & Barry, 1970; Begleiter & Platz, 1972; Dolce & Decker, 1972; Ehlers & Reed, 1987). Las diferencias que han surgido entre los diversos estudios pueden

atribuirse a factores como historia previa del alcohol, vía de administración, especies o método de análisis de EEG.

En un estudio realizado por Morzorati y cols. (1988), se encontró que aquellas ratas que no prefieren consumir alcohol presentaron un incremento de la potencia EEG del sueño lento en la banda de 4-8 y 8-16 Hz, incremento que persistió en la corteza frontal y en el hipocampo hasta 40 minutos después de la administración intragástrica de 0.5 g/kg de alcohol. Por otro lado, Slawecki (2002) también ha reportado un incremento de la potencia absoluta de la banda de 4-6 Hz en la corteza parietal y en el hipocampo después de la administración intraperitoneal de 1.5 g/kg de etanol. Incrementos similares en la potencia de las frecuencias lentas también han sido reportados por Marossu y cols. (1989) en ratas Sprague-Dawley después de la administración de 2.0 g/kg de etanol. Dependiendo del estado conductual, se han reportado incrementos en la banda de 4-6 Hz, que se han asociado con incrementos del sueño, marcha, inmobilidad alerta o vigilancia en ratas alcoholizadas.

En nuestro trabajo, encontramos que la PR de la banda de 4-7 Hz presentó un decremento durante los 60 minutos posteriores a la administración i.p. de alcohol, en tanto que la PR de las frecuencias rápidas aumentó. Estos resultados son difícilmente comparables con los reportes que hasta la fecha se tienen en virtud de dos aspectos importantes: uno, que en nuestro trabajo analizamos la actividad eléctrica de otras estructuras cerebrales (los anteriores describen la actividad EEG sobre todo de corteza, de hipocampo y/o de amígdala) y dos, que en éste trabajo aplicamos un método de análisis más fino, la transformada rápida de Fourier, lo que permite analizar de forma detallada los cambios en la potencia de las diferentes bandas de frecuencia y la correlación entre estructuras. Otro punto a considerar es que en los trabajos mencionados utilizaron dosis de alcohol mayores, así como diferente vía de administración.

Independientemente de estas profundas diferencias, intentaremos hacer algunas analogías de nuestros resultados con aquellos reportados en la literatura. Un resultado EEG consistente posterior a la administración i.p. de alcohol, fue que la PR de la banda de frecuencias rápidas presentó un incremento que prevaleció

hasta 60 minutos después de la administración de alcohol. La prevalencia de frecuencias rápidas de bajo voltaje en la corteza, se ha asociado tanto en humanos como en ratas, con estados activados o de sobre activación, de tal forma que se ha considerado como un índice de arousal cortical. Este incremento de la PR de las frecuencias altas coincide con aquellos reportes en los cuales se reporta que el alcohol a dosis bajas (<1 g/kg) provoca una actividad EEG generalizada de alta frecuencia y bajo voltaje (Kalant, 1975; Perrin & cols. 1975; Grupp, 1981; Ehlers & Reed, 1987), de tal manera que la disminución de la PR de las frecuencias bajas que observamos en nuestro trabajo podría relacionarse con una consecuencia compensatoria de la potencia del EEG total en ambas estructuras.

Un resultado conductual importante es que aún cuando los sujetos no manifestaron índices de intoxicación altos, (esto es, no permanecieron echados todo el tiempo, no se durmieron y la marcha no fue drásticamente alterada), tales sujetos aproximadamente a partir de los 15 minutos posteriores a la administración de alcohol mostraron periodos más largos de inactividad (permanecían quietos en un solo lugar, con los ojos abiertos, atentos y moviendo las vibrisas y la cabeza). Así, es probable que este incremento de la PR de las frecuencias rápidas refleje el estado sobreactivado tal vez asociado con la situación novedosa y/o aversiva que indujo en el sujeto la administración forzada de alcohol, sustancia a la cual no había sido sometida la rata en toda su vida.

La correlación entre el Acc izquierdo y derecho presentó una disminución de la PR de las tres bandas de frecuencia en los tres periodos de tiempo posteriores a la administración de alcohol, en tanto que la correlación entre ATV izquierda y derecha no mostró cambios significativos. Estos resultados constantes, podrían corroborar de alguna manera el planteamiento anterior. Es probable que la menor correlación del EEG entre los núcleos accumbens se asocie con el estado no placentero que resulta de la administración forzada de alcohol, y ya que el ATV se ha asociado sobre todo con el adecuado procesamiento multisensorial para ejecutar la conducta, el hecho de que la correlación entre las áreas tegmentales no cambie, representaría o se asociaría con la menor actividad motora que desplegaron los sujetos después de la administración de alcohol.

Por otro lado, el hecho de que la correlación intra-hemisférica (Acc-ATV) izquierda y derecha se haya caracterizado por una menor correlación de las frecuencias lentas (4-7 y 8-12 Hz) y por una mayor correlación de las frecuencias rápidas, indican que ambas estructuras están funcionando de forma similar en el rango de frecuencias altas, lo que podría corroborar la sugerencia de que este patrón EEG se asocia con el estado sobreactivado, de menor ejecución motora y tal vez, displacentero posterior a la administración forzada de alcohol.

En relación al consumo voluntario de alcohol, en la PR únicamente encontramos un incremento en las frecuencias rápidas (13-21 Hz) durante los periodos de 15-20 y 25-30 minutos posteriores al consumo en el ATV; mientras que la correlación inter hemisférica, tanto en el Acc como en el ATV, no presentó diferencias; finalmente, la correlación intrahemisférica presentó un incremento sólo en las frecuencias rápidas tanto en el hemisferio izquierdo como en el derecho, incremento que se mantuvo durante los 30 minutos posteriores al consumo de alcohol.

Se ha descrito que el sistema dopaminérgico presenta una habituación en relación a una presentación repetida del mismo estímulo, sobre todo aquellos que no son naturales (DiChiara, 1997; Ikemoto & Panksepp, 1999). Por ejemplo, se ha propuesto que las acciones de la DA en la corteza del Acc, que ocurre en respuesta a estímulos naturales como la comida, puede tener un papel importante en el aprendizaje motivacional. Así, el aumento en la liberación de DA inducida por reforzadores convencionales, provoca una rápida habituación, y a su vez, una presentación repetida del mismo estímulo ya no produce una liberación de DA (DiChiara, 1997; Ikemoto & Panksepp, 1999).

En nuestro estudio, las ratas del grupo de alcohol voluntario fueron sometidas durante varias semanas previas al consumo de alcohol, de tal forma que los sujetos ya estaban familiarizados con el sabor, olor y efectos provocados en ellos por el alcohol. Podríamos aventurarnos a pensar que este incremento en la PR en las frecuencias rápidas en el ATV así como de la correlación de frecuencias rápidas entre el ATV y el Acc de cada hemisferio podría estar relacionado preferentemente con una activación propia del alcohol, misma que ya

había sido encontrada en la administración forzada de alcohol. No obstante, la ausencia de cambios en la PR y correlación del accumbens, así como en la correlación inter hemisférica del ATV podría estar reflejando el proceso de habituación que ha sido reportado en otros estudios.

En los resultados obtenidos de la comparación de los periodos críticos de mayor liberación de DA (según los reportes en los cuales han medido los niveles de DA en el Acc y ATV en relación a la conducta sexual y a la administración de alcohol), de manera general encontramos que tanto en el Acc como en el ATV en la banda de 8-12 Hz el periodo PI presentó una mayor PR que los periodos PE, EtOHF y EtOHV; mientras que en la banda de frecuencias rápidas se presentó un patrón contrario. Si tomamos en cuenta que durante el periodo PI el sujeto presenta un estado de ansiedad moderada y que es un periodo de alta motivación; y que por el contrario, tanto el periodo PE como los periodos posteriores al consumo o administración de alcohol, se podrían considerar como consumatorios; podríamos proponer que en el Acc y en el ATV este incremento en la PR observado en las frecuencias rápidas durante PE, EtOHF y EtOHV está reflejando un periodo consumatorio donde el sujeto ya no presenta expectancia o ansiedad por lo que pudiera ocurrir. En tanto que el incremento en la PR de las frecuencias lentas reflejaría el procesamiento de la información sensorial (sobre todo peneana) necesaria para inducir el estado de ansiedad moderada que caracteriza a la motivación sexual (componente apetitivo).

En un trabajo realizado anteriormente (Hernández-González & cols., 1998) se reportó que la actividad EEG de la CPF durante la ejecución sexual de la rata macho, se caracterizó por presentar una prevalencia de frecuencias lentas (4-16 y de 18-24 Hz) durante las respuestas de monta, intromisión y eyaculación, en tanto que las frecuencias rápidas mostraron un decremento de la PR exclusivamente durante la eyaculación, por lo que se sugirió que esta banda de frecuencias rápidas se asocia sobre todo con el componente apetitivo, más no con el consumatorio de la interacción sexual (Hernández-González & cols. 1998).

Podríamos pensar que el hecho de haber encontrado resultados contradictorios, estaría relacionado con el área cerebral estudiada. Mientras que la

CPF ha sido principalmente asociada con procesamiento sensorial, orientación en el espacio y ejecución de conductas secuenciales, el accumbens y la inervación DAérgica que recibe del ATV se ha asociado sobre todo con los aspectos motivo-emocionales y asignación de valor incentivo en las conductas motivacionales o dirigidas a una meta.

La correlación entre el accumbens izquierdo y derecho se caracterizó por presentar una mayor correlación de las frecuencias lentas (4-7 y 8-12 Hz) durante el periodo de PI con respecto al periodo PE, en tanto que el periodo de 15-20 min posteriores al consumo voluntario de alcohol presentó una mayor correlación de las tres bandas de frecuencia respecto a los 15-25 minutos posteriores a la administración forzada de alcohol. Estos resultados podrían corroborar el papel que se ha sugerido juega el Acc en la asignación del valor incentivo o motivacional de cada etapa y se distingue claramente la diferencia entre el aspecto apetitivo (PI) y el aspecto consumatorio de la conducta sexual. Esta diferencia en la funcionalidad coherente entre los núcleos accumbens también es manifestada en relación al consumo voluntario y consumo forzado de alcohol. Como si en el núcleo accumbens se identificaran los aspectos apetitivos y consumatorios así como adversos (administración forzada) y no tan novedosos (consumo voluntario) del consumo de alcohol.

Este resultado es muy interesante ya que entre las conductas que no están causando un efecto drásticamente aversivo (la conducta sexual forma parte del repertorio conductual de la rata y en la ingesta voluntaria de alcohol la rata ya ha sido inducida a su consumo por un periodo previo) no hay diferencias, sólo hay diferencias con respecto a la administración forzada de alcohol, situación que implica para la rata un estímulo novedoso y aversivo que pudiera reflejarse en la funcionalidad diferencial de esta estructura.

Si se observan por separado los análisis del consumo voluntario y la administración forzada de alcohol, encontramos que la correlación entre el Acc y el ATV muestra un incremento en las frecuencias rápidas, tanto en relación a la administración forzada como en relación al consumo voluntario de alcohol. Al observar los resultados obtenidos en el análisis de conducta sexual no se

observan estos incrementos de la correlación de las frecuencias rápidas. Es probable entonces que estos cambios EEG tanto en la PR como en la correlación del ACC y del ATV en relación a la conducta sexual y a la administración forzada o consumo voluntario de alcohol estén reflejando el diferente procesamiento cerebral que ocurre ante un estímulo reforzante natural, en el que es casi indudable un estado placentero (la conducta sexual), un estímulo que probablemente podría ser considerado como reforzante, pero que no forma parte de las conductas naturales (el consumo voluntario de alcohol) y un estímulo novedoso e inclusive aversivo para la rata (administración forzada de alcohol).

Al realizar un análisis en conjunto de la correlación entre estos diferentes estados, no se observan diferencias en ninguna de las bandas de frecuencia analizadas. Esta ausencia de diferencias entre los diferentes estados pudiera resultar del hecho que las comparaciones se efectuaron entre diferentes sujetos, así como a la gran variabilidad manifestada en los diferentes registros.

En base a los resultados de numerosos estudios, se ha llegado a hipotetizar que la principal función del sistema DAérgico mesolímbico es proveer un mecanismo para establecer los rangos de importancia, reelevancia o saliencia de los diversos estímulos que dirigen la actividad motora (Kalivas & cols. 1993; Salamone & cols. 1997). En todas las partes de este circuito, existen numerosos receptores que pueden ser influenciados por el etanol (GABA, glutamato, nicotínicos, entre otros). Así, es probable que como resultado del consumo de etanol, ocurran múltiples cambios en la funcionalidad del circuito en múltiples receptores dentro de cada estructura del sistema. Es decir, no ocurre un solo efecto específico del etanol en algún punto específico de este circuito. Más bien, como resultado de un complejo proceso secuencial en diversos componentes del sistema, el etanol altera la habilidad del sistema para determinar la saliencia de los estímulos tanto internos como externos. Desafortunadamente, al presente no es posible estudiar el circuito completo de forma simultánea, por lo que uno debe reducir las aproximaciones experimentales a una parte limitada del sistema. Sin embargo, debemos recordar que cuando nosotros exploramos la función de solo

una parte del sistema, algunos o quizá todos los efectos observados pudieran resultar de la actividad alterada en otras partes del sistema.

La actividad de las neuronas DAérgicas está bajo el control de una variedad de diferentes sistemas aferentes. Modulación inhibitoria surge desde neuronas GBAérgicas nigroestriatales así como desde colaterales GABAérgicas de la sustancia nigra reticulata (Walters, 1984). Entradas excitatorias glutamatérgicas surgen desde proyecciones corticales y del tallo cerebral (Cooper, 2002; Gariano & Groves, 1988; Zhang, Chiodo & Freeman, 1994) así como desde axones que liberan una amplia variedad de péptidos (Sesack & Bunney, 1987). Las innervaciones colinérgicas y serotonérgicas también influyen sobre la excitabilidad de las neuronas DAérgicas mesencefálicas (Roth & Elsworth, 1995).

Un punto muy importante a considerar en esta discusión es recordar que, como mencionamos anteriormente, la funcionalidad del sistema DAérgico es influenciado por la funcionalidad de otros sistemas de neurotransmisión (serotonérgico, glutamatérgico, GABAérgico, etc) y que la actividad EEG registrada en estas estructuras durante las diferentes condiciones fisiológicas consideradas en este estudio, reflejan o representan el funcionamiento global e integral de otros sistemas neuroquímicos y estructuras cerebrales.

Recientes avances en voltametría y electrofisiología han permitido monitorear la actividad neuronal DAérgica en tiempo real en el cerebro de animales despiertos y en libre movimiento. Diferentes estudios usando estas técnicas demuestran que eventos conductualmente relevantes provocan patrones característicos de actividad eléctrica en neuronas DAérgicas mesencefálicas así como importantes cambios transitorios en los niveles extracelulares de DA en el núcleo accumbens. Estudios de electrofisiología y voltametría en tiempo real han demostrado trenes de disparo en neuronas DAérgicas mesencefálicas y espigas DA extracelulares en el Acc, respectivamente, en respuesta a un evento relevante (Garris & Rebec, 2002).

Se ha sugerido que la proyección DAérgicas desde el ATV al Acc está implicada en la percepción subjetiva de recompensas. Así, la DA parece jugar un papel en el procesamiento de la información relacionada a eventos conductuales

críticos, especialmente aquellos que involucran respuestas a estímulos ambientales salientes tales como alimentos azucarados o sexo. La obtención de recompensas naturales como sacarosa o comida disminuyen la actividad DAérgica del ATV. Así, aunque las neuronas DA pueden jugar un papel en la motivación, es más probable que codifiquen información acerca de una gran variedad de aspectos relacionados con la ejecución de las conductas dirigidas a una meta (atención, procesamiento sensorial, conductas dirigidas y secuenciación temporal, entre otras).

En áreas del cerebro anterior que reciben innervación DA, la respuesta neuronal a reforzamiento positivo parece codificar un amplio arreglo de eventos relacionados a la tarea, desde secuencias motoras específicas a mecanismos temporales. Por ejemplo, se ha reportado que las neuronas de la CPF medial y del núcleo del Accumbens muestran patrones de actividad muy diferentes ante una misma situación recompensante. Así, recompensas de agua provocan diferentes patrones de disparo que la recompensa de cocaína (Carelli & Deadwyler, 1997) y la cocaína provoca una diferente respuesta neuronal que la heroína (Chang, Janak & Woodward, 1998). En cada caso, sin embargo, la respuesta conductual relacionada a la recompensa es diferente, lo que dificulta separar el procesamiento recompensante y motor.

Por otro lado, se ha sugerido también que la liberación DA puede jugar un papel en los mecanismos atencionales más que recompensantes. Redgrave y cols. (1999) argumentan que la DA es crítica para el encendimiento o activación conductual. De acuerdo a esta concepción, la principal función de la DA es permitir que la conducta cambie en respuesta a la situación. En una tarea de aprendizaje, por ejemplo, una luz que señala la disponibilidad de jugo de fruta activa neuronas DA no para indicar recompensa sino para asegurar que la conducta es dirigida hacia el juego. Así, eventos salientes disparan activación DA con el objeto de que el sujeto se ocupe en ejecutar la respuesta conductual apropiada. La DA, por lo tanto, puede jugar un papel en la selección conductual más que en la predicción de la recompensa. La observación de que la liberación de DA en ratas macho durante la presentación de una hembra receptiva y durante la ejecución de la

intromisión es más difícil de interpretar. La hembra podría representar ya sea una recompensa inesperada o un estímulo relevante que requiere un cambio en la conducta (Kilpatrick & cols. 2000; Robinson & cols. 2001; Yavich & Tiihonen, 2000).

Así pues, los presentes resultados confirman la hipótesis propuesta de que la funcionalidad electroencefalográfica, así como la correlación entre el Acc y el ATV presentaron cambios específicos y particulares en relación a la conducta sexual, la administración forzada de alcohol y el consumo voluntario de alcohol. Los mecanismos neuroquímicos involucrados así como el grado de afectación a los diferentes sistemas de neurotransmisores es difícil de determinar con esta aproximación electrofisiológica, por lo que hay varios puntos que deben ser considerados en esta discusión: Primero, la actividad EEG en el ATV no refleja exclusivamente la actividad de las neuronas DAérgicas; además, la actividad en el Acc y en el ATV no solo se relaciona con los niveles de DA, sino también de otros neurotransmisores y péptidos que también actúan dentro de estas estructuras. Por lo tanto, investigaciones adicionales, particularmente la medición de los niveles de DA con registro simultáneo de EEG durante los diferentes estados fisiológicos analizados en este estudio, serían requeridos para fundamentar el papel específico de estas estructuras en la modulación de los estados afectivo-emocionales, motivacionales y de ejecución motora asociados con la conducta sexual, el consumo de alcohol voluntario y la administración forzada de alcohol.

CONCLUSIONES

En este trabajo se demostró que aún cuando numerosos estudios han reportado que la conducta sexual y el consumo de alcohol se asocian con incrementos en los niveles de DA en el Acc y en el ATV, la funcionalidad de estas estructuras, que conforman a la vía dopaminérgica mesoaccumbens, es diferente, lo cual probablemente se asocie con los diferentes estados motivo-emocionales que caracterizan a estos estados fisiológicos.

El hecho de que específicamente durante el periodo PI tanto el Acc como el ATV hayan mostrado una alta proporción de frecuencias de 8-12 Hz, una alta correlación interaccumbens de esta misma banda así como una alta correlación intrahemisférica de las bandas de 4-7 y 8-12 Hz, pudiera representar un procesamiento característico en estas estructuras de la información somatosensorial de origen peneano durante la intromisión, lo cual coadyuvaría a la mayor motivación y a la subsiguiente ejecución de la interacción sexual hasta lograr la eyaculación.

La administración forzada de alcohol se asoció con una menor PR de frecuencias lentas y una mayor PR de frecuencias rápidas, así como con una menor r interaccumbens y una mayor r intrahemisférica izquierda y derecha de las frecuencias rápidas. Es probable que la menor correlación del EEG entre los núcleos accumbens se asocie con el estado no placentero que resulta de la administración forzada de alcohol, y el hecho de que ambas estructuras estén funcionando de forma similar en el rango de frecuencias altas, corroboraría la sugerencia de que este patrón EEG se asocia con el estado sobreactivado, de menor ejecución motora y tal vez, displacentero posterior a la administración forzada de alcohol.

En relación al consumo voluntario de alcohol sólo se observó una mayor PR de las frecuencias rápidas en el ATV y una mayor correlación intrahemisférica de

las frecuencias rápidas, sin embargo, ya que en el accumbens no se observaron cambios, es probable que la prevalencia y mayor correlación de las frecuencias rápidas refleje el efecto activador general del alcohol, en tanto que la ausencia de cambios en la PR y correlación del accumbens, así como en la correlación entre las ATV's podría estar reflejando el proceso de habituación que ha sido reportado en otros estudios.

Si tomamos en cuenta que durante el periodo PI el sujeto presenta un estado de ansiedad moderada y que es un periodo de alta motivación; y que por el contrario, tanto el periodo PE como los periodos posteriores al consumo o administración de alcohol, se podrían considerar como consumatorios; podríamos proponer que en el Acc y en el ATV este incremento en la PR observado en las frecuencias rápidas durante PE, EtOHF y EtOHV está reflejando un periodo consumatorio donde el sujeto ya no presenta expectancia o ansiedad por lo que pudiera ocurrir. En tanto que el incremento en la PR de las frecuencias lentas reflejaría el procesamiento de la información sensorial (sobre todo peneana) necesaria para inducir el estado de ansiedad moderada que caracteriza a la motivación sexual (componente apetitivo).

La correlación entre el accumbens izquierdo y derecho se caracterizó por presentar una mayor correlación de las frecuencias lentas (4-7 y 8-12 Hz) durante el periodo de PI con respecto al periodo PE, en tanto que el periodo de 15-20 min posteriores al consumo voluntario de alcohol presentó una mayor correlación de las tres bandas de frecuencia respecto a los 15-25 minutos posteriores a la administración forzada de alcohol. Estos resultados podrían corroborar el papel que se ha sugerido juega el Accumbens en la asignación del valor incentivo y estado motivacional de las diferentes situaciones fisiológicas. La actividad coherente entre el núcleo accumbens izquierdo y derecho manifestó claras diferencias entre un componentes apetitivo (PI) y un componente consumatorio de la conducta sexual. Asimismo, tal actividad coherente difirió entre el consumo voluntario y la administración forzada de alcohol, de tal forma que pareciera que la

actividad coherente entre los núcleos accumbens pudiera considerarse como un buen indicador para diferenciar los aspectos apetitivos y consumatorios así como adversos (administración forzada) y no tan novedosos (consumo voluntario) del consumo de alcohol.

La diferente funcionalidad y actividad coherente que caracterizó a cada una de las situaciones fisiológicas que fueron analizadas en este estudio, corrobora la hipótesis de que aún cuando estas situaciones fisiológicas se asocian con incrementos en los niveles de DA, su funcionamiento difiere, lo cual pudiera estar representando el diferente estado motivo-emocional y/o procesamiento sensitivo-motor particular a cada una de tales situaciones.

PERSPECTIVAS DEL PROYECTO

El hecho de haber trabajado con estructuras que tienen estrechas relaciones con numerosos sistemas neuroquímicos y diferentes estructuras, no permite una discriminación específica de la actividad electrofisiológica que se puede medir. Es decir, la actividad medida en este trabajo lleva consigo actividad tanto DA como de otros neurotransmisores, como podrían ser Glu, 5-HT, etc., que podrían estar modulando la actividad en las neuronas que constituyen a las estructuras estudiadas en este trabajo. Por lo tanto, tendrían que realizarse estudios subsecuentes que permitan dilucidar la relación específica entre la conducta sexual y administración forzada o consumo voluntario de alcohol con la actividad unitaria y multiunitaria de estas estructuras y de manera simultánea, efectuar la medición de los niveles de DA en estas estructuras. Uno de los problemas con los que nos topamos fueron las diversas técnicas de estudio de la actividad eléctrica y resultados diversos y hasta contradictorios. Por lo tanto, para poder corroborar los datos obtenidos en este estudio, tendrían que realizarse estudios conjuntos de microdiálisis, verificando la cantidad liberada de DA en el Acc por el ATV, junto con el EEG en estas estructuras. También tendría que considerarse la técnica de administración de alcohol y el método de inducción a un consumo voluntario, en virtud de que, sobre todo en el consumo voluntario, van implícitos diferentes procesos (de detección del estímulo, aproximación al bebedero, consumo y terminación de la conducta) que se ha mostrado, se asocian con diferente actividad eléctrica y niveles de DA.

REFERENCIAS

Agmo, A., Villalpando, A., Picker, Z., & Fernández, H. (1995). Lesions of the medial prefrontal cortex and sexual behavior in the male rat. *Brain Research, 696,*177-186.

Ahn, S., & Phillips, A. G., (1999). Dopaminergic correlates of sensory-specific satiety in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of the rat. *The Journal of Neuroscience, 19,* 1-6.

Baum M.J. (1992). Neuroendocrinology of sexual behavior in the male. En: Behavioral Endocrinology. Eds. Becker J.B., Breedlove S.M. y Crews D. Ed. Bradford Book. Massachussets.

Barry, H.I. (1979). Behavioral manifestations of ethanol intoxication and physical dependence. En: E. Majchrowicz & E. P. Noble (Eds.), Biochemistry and Pharmacology of Ethanol. Vol. 2. (p.p. 511-531). Nueva York: Plenum Press.

Bassareo, V., De Luca, M.A., & DiChiara, G. (2002). Differential expression of motivational stimulus properties by dopamine in nucleus accumbens shell versus core and prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience, 22(11),* 4709-4719.

Begleiter H. & Platz A. (1972). The effects of alcohol on the central nervous system in humans. En: Kissin R., Beleiter H. (Eds.), The Biology of Alcoholism. (p.p. 308-316). Nueva York. Plenum Press.

Bermant, G. (1965). Rat sexual behavior: photographic analysis of the intromission response. *Psychon. Sci., 2,* 65-66.

Brady, A.M., & O'Donnell P. (2004). Dopaminergic modulation of prefrontal cortical input to nucleus accumbens neuron *in vivo. The Journal of Neuroscience, 24(5),* 1040-1049.

Britan, D., & Hull, E.M. (1987). Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 11,* 375-389.

Brodie, M.S., Shefner, S.A., & Dunwidde, T.V. (1990). Ethanol increases the firing rate of dopamine neurons of the rat ventral tegmental area in vitro. *Brain Research, 508,* 65-69.

Bunney, E.B., Appel, S.B., & Brodie, M.S. (2001). Electrophysiological effects of cocaethylene, cocaine, and ethanol on dopaminergic neurons of the ventral tegmental area. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 297(2),* 696-703.

Cador, M., Bjijou, Y., Cailhol, S., & Stinus, L. (1999). D-amphetamine-induced behavioral sensitization: Implication of a glutamatergic medial prefrontal cortex-ventral tegmental area innervation. *Neuroscience, 94(3),* 705-721.

Carrelli, R.M., & Deadwyler, S.A. (1997). Cellular mechanisms underlying reinforcement-related processing in the nucleus accumbens: electrophysiological studies in behaving animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 57,* 495-504.

Cervantes, M., Ruelas, R., & Alcalá, V. (1992). EEG signs of "relaxation behavior" during breast-feeding in a nursing woman. *Archives of Medical Research, 23,* 123-127.

Chang, J.Y., Janak, P.H., & Woodward D.J. (1998). Comparison of mesocroticolimbic neuronal responses during cocaine and heroin self-administration in freely moving rats. *Journal of Neuroscience, 18,* 3098-3115.

Chieng, B., & Williams, J.T. (1998). Increased opioid inhibition of GABA release in nucleus accumbens during morphine withdrawal. *The Journal of Neuroscience, 18(17),* 7033-7039.

Ching, M., Valencia, M., & Negro-Vilar, A. (1988). Acute ethanol treatment lowers hypophyseal portal plasma luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) and systemic plasma LH levels in orchidectomized rats. *Brain Research, 443*, 325-328.

Cicero, T.J. (1979). A critique of animals analogues of alcoholism. En: E. Majchrowics & E. P. Noble (Eds.), Biochemistry and Pharmacology of ethanol. Vol. 2. Nueva York. Plenum Press.

Cicero, T.J. (1982). Alcohol-induced deficits in the hypothalamic-pituitary-luteinizing hormone axis in the male. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 6,* 207-261.

Cicero, T.J., Adams, M.L., O'Connor, L., Nock, B., Meyer, E.R., & Wozniak D. (1990). Influence of chronic alcohol administration on representative indices of puberty and sexual maturation in male rats and the development of their progeny. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 255(2)*, 707-715.

Cooper, D.C. (2002). The significance of action potencial bursting in the brain reward circuit. *Neurochemistry International, 41*, 333-340.

Corsi-Cabrera, M., González-Rudo, R., & Molina, E. (1988). Correlación interhemisférica y acoplamiento temporal de la actividad eléctrica durante la vigilia y el sueño en la rata. *Revista Mexicana de Psicología, 5,* 15-21.

Corsi-Cabrea, M., Guevara, M.A., Arce, C., & Ramos, J. (1996). Inter and intrahemispheric EEG correlation as a function of sleep cycles. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 20*, 387-405.

Corsi-Cabrera, M., Arce, C., Ramos, J., & Guevara, M. A. (1997a). Effect of spatial ability and sex on inter and intra hemispheric correlation of EEG activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 102*, 5-11.

Corsi-Cabrera, M., Solís-Ortiz, S., & Guevara, M. A. (1997b). Stability of EEG Inter and Intrahemispheric correlation in women. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 102,* 242-255.

Corsi-Cabrera, M., Ugalde, E., Del Río-Portilla, Y., & Fernández-Guasti, A. (2000). Organizational and activational effects of gonadal steroid hormones on the EEG of male and female rats. *Developmental Psychobiology, 37*,194-207.

Damsa, G., Pfaus, J.G., Wenkstern, D., Phillips, A.G., & Fibiger, H.C. (1992). Sexual behavior increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of male rats: comparison with novelty and locomotion. *Behavioral Neuroscience, 106,* 181-191.

DiChiara, G. (1997). Alcohol and Dopamine. *Alcohol, Health & Research World, 21(2),*108-114.

DiChiara, G., Acquas, E., & Carboni, E. (1998). Drug Motivation and abuse: A neurobiological perspective. *En*: P.W. Kalivas & H. H. Samson (Eds,) The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction. (p.p. 207-219). Nueva York. Annals of the New York Academy of Schiences Vol. 654.

Dolce, G., & Decker, H. (1972). The effects of ethanol on cortical and subcortical electrical activity in cats. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, 3,* 523-534.

Domesick, V. B. (1981). Further observations on the anatomy of nucleus accumbens and caudatoputamen in the rat: similarities and contrasts. En: R. B. Chronister & J. F. De France (Eds.) The Neurobiology of the Nucleus Accumbens. Brunswick, Estados Unidos. Haer Institute for Electrophysiological Research.

Edwards, D. A., & Davis, A. B. (1997). Deafferentation of the olfactory bulbs of male rats reduces erection to remote cues from females. *Physiology and Behavior, 62(1),* 145-149.

Edwards, D.A., Griffis, K.T., & Tardival, C. (1990). Olfactory bulb removal: Effects on sexual behavior and partner-preference in male rats. *Physiology and Behavior, 48,* 447-450.

EHLERS. C.L., Kaneko. W.M., Wall. T.L. & Chaplin, R.I. (1992). Effects of dizocipline (MK-801) and ethanol on the EEG and event-related potentials (ERP) in rats. Neuropharmacology, 31, 369-378.

Ehlers, C.L., & Reed, T.K. (1987). Ethanol effects on EEG spectra in monkeys: comparison to morphine and diazepam. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 66,* 317-321.

Everitt, B.J., Fray, P., Kostarczyk, E., Taylor, S., & Stacey, P. (1987). Studies of instrumental behavior with sexual reinforcement in male rats (*Rattus Norvegicus*): I. Control by brief visual stimuli paired with a receptive female. *Journal of Comparative Psychology, 101*, 395-406.

Everitt, B.J., Cador, M., & Robbins, T.W. (1989). Interactions between the amygdala and ventral striatum in stimulus- reward associations: studies using a second order schedule of sexual reinforcement. *Neuroscience, 30*, 63-75.

Everitt, B.J. (1990). Sexual motivation: A neural and behavioral analysis of the mechanisms underlying appetitive and copulatory responses of male rats. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 14,* 217-250.

Feldman, R.S., Meyer, J.S., & Quenzer, L.F. (1997). Principles of neuropsychopharmacology. Sunderland, Massachussets. Ed. Sinauer Associates, Inc.

Fernández-Espejo, E. (2000). ¿Cómo funciona el nucleus accumbens? *Revista de Neurología, 30(9)*, 845-849.

Fernández-Espejo, E. (2002). Bases neurobiológicas de la drogadicción. *Revisiones en Neurociencia, 34(7)*, 659-664.

Fernández-Guasti A., Del-Río-Portilla, I.Y., Ugalde, E., & Corsi-Cabrera, M. (2003). Diazepam and progesterone produce sexually dimorphic actions on the rat EEG: role of the neonatal sexual differentiation process. *Psychoneuroendocrinology, 28,* 85-100.

Fernández-Guasti, A., Roldán-Roldán, G., & Larsson, K. (1991). Anxiolytics reverse the acceleration of ejaculation resulting from enforced intercopulatory intervals in rats. *Behavioral Neuroscience, 105(2)*, 230-240.

Fernández-Guasti, A., Roldán-Roldán, G., & Saldívar, A. (1989). Reduction in anxiety after ejaculation in the rat. *Behavioral Brain Research, 32*, 23-29.

Floresco, S.B., Blaha, C.D., Yang, C.R., & Phillips, A.G. (2001): Modulation of hippocampal and amygdalar evoked activity of nucleus accumbens neurons by dopamine: cellular mechanisms of input selection. *The Journal of Neuroscience, 21(8),* 2851-2860.

Fuentes-Núñez, R. & Sánchez-Rivera, R. En: www.saludjoven.org/adicción/aalcoho.html

Gallistel, C. R. (1980). The organization of action: A new synthesis. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Gariano R.F., & Groves, P.M. (1988). Burst firing induced in midbrain dopamine neurons by stimulation of the medial prefrontal and anterior cingulated cortices. *Brain Research, 462*, 194-198.

Garris, P.A., & Rebec, G.V. (2002). Modeling fast dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens during behavior. *Behavioral Brain Research, 137*, 47-63.

Gianoulakis, C. (2004). Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. *Current Topics in Medicinal Chemistry, 4(1),* 39-50.

Gil-Verona, J.A., Pastor, J.F., de Paz, F., Barbosa, M., Macías-Fernández, J.A., Maniega, M.A., Rami-González, L., & Cañizares-Alejos, S. (2003). Neurobiología de la adicción a las drogas de abuso. *Revista de Neurología, 36(4)*, 361-365.

Gonon, F., & Sundstrom, L. (1996). Excitatory effects of dopamine released by impulse flow in the rat nucleus accumbens *in vivo. Neuroscience, 75(1)*, 13-18.

Goto, Y., & O'Donnell, P. (2001). Network synchrony in the nucleus accumbens *In vivo. The Journal of Neuroscience, 21(12)*, 4498-4504.

Grace, A.A. (2000). The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implication for understanding its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction, 95 (suplemento 2)*, S119-S128.

Grindel, O.M. (1982). Optimal level of EEG coherence and its role in evaluation of the state of human brain functions. *Neuroscience and Behavioral Physiology, 12,* 199-205.

Grupp, L.A. (1981). The influence of some neurotransmitter agonists and antagonists on the response of hippocampal units and the cortical EEG to ethanol in the awake rat. *Psychopharmacology, 75*, 327-334.

Guevara, M.A., Arce, L.I., Ramos, J., & Corsi-Cabrera, M. (1985). Inter and intrahemispheric EEG correlation during sleep and wakefulness. *Sleep, 18(4),* 257-265.

Guevara, M. A., & Corsi-Cabrera, M. (1996). EEG coherence or EEG Correlation? *International Journal of Psychophysiology, 23(3)*, 145-153.

Guevara, M.A., Ramos, J., & Corsi-Cabrera, M. (1997). Un método práctico para el espectro de correlación entre señales electroencefalográficas para evaluar relaciones funcionales entre áreas cerebrales. *Revista Mexicana de Psicología, 14(1),* 5-12.

Guevara, M. A., Ramos, J., Hérnadez-González, M., Madera-Carrillo, H., & Corsi-Cabrera, M. (2000). CAPTUSEN: un sistema para la adquisición computarizada del EEG y potenciales relacionados a eventos. *Revista Mexicana de Psicología, 17(1),* 77-88.

Guevara, M. A., Ramos, J., Hernández-González, M., Zarabozo, D., & Corsi-Cabrera M. (2002). POTENCOR: a program to calculate power and correlation spectra of EEG signals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine, 72,* 241-250.

Gutiérrez, S., & Corsi-Cabrera, M. (1988). EEG activity during performance of cognitive tasks demanding verbal and/or spatial processing. *International Journal of Neuroscience, 35,* 1-7.

Harris, V.S., & Sachs, B.D. (1975). Copulatory behavior in male rats following amigdaloid lesions. *Brain Research, 86*, 514-518.

Harris, R.A., Brodie, M.S., & Dunwiddie, T.V. (1992). Possible substrates of ethanol reinforcement: GABA and Dopamine. En: P.W. Kalivas & H.H Samson (Eds.) The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction. Nueva York. Annals of the New York Academy of Sciences. Volumen 654.

Heimer, L., & Larsson, K. (1967). Mating behavior of male rats olfactory bulb lesions. *Physiology and Behavior,* 2, 207-209.

Hernandez-Gonzalez, M., Guevara, M.A., Cervantes, M., Moralí, G., & 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 analysis. *Journal of Physiology, 92*, 43-50.

Horio, T., Shimura, T., Hanada, M., & Shimokochi, M. (1986). Multiple unit activities recorded from the medial preoptic area during copulatory behavior in freely moving male rats. *Neuroscience Research, 3,* 311-320.

Hull, E.M., Weber, M.S., Eaton, R. C., Dua, R., Markowski, V.P., Lumley, L., & Moses, J. (1991). Dopamine receptors in the ventral tegmental area affect motor, but not motivational or reflexive components of copulation in male rats. *Brain Research, 554*, 72-76.

Ikemoto, S., & Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Research Reviews, 31(1)*, 6-41.

Jackson, M.E., & Moghaddam, B. (2001). Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by de prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience, 21(2)*, 676-681.

Kaczmarek, H.J., & Kiefer, S. W. (2000). Microinjections of dopaminergic agents in de nucleus accumbens affect ethanol consumption but not palatability. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 66(2)*, 307-312.

Kalant, H. (1975). Direct effects of ethanol on the nervous system. *Federation Proceedings, 34*,1930-1934.

Kalant, H. (1996). Pharmacokinetics of ethanol: absorption, distribution and elimination. En: H. Begleiter & B. Kissin (Eds.) The Pharmacology of Alcohol and Alcohol Dependence. Nueva York. Oxford University Press.

Kiianmaa, K., Hyytiä, P., Samson, H.H., Engel, J.A., Svensson, L., Söderpalm, B., Larsson, A., Colombo, G., Vacca, G., Finn, D.A., Bachtell, R.K., & Ryabinin, A.E. (2003). New neuronal networks involved in ethanol reinforcement. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 27(2)*, 209-219.

Kilpatrick, M.R., Rooney, M.B., Michael, D.J., & Wightman, R.M. (2000). Extracellular dopamine dynamics in rat caudate-putamen during experimenter-delivered and intracranial self-stimulation. *Neuroscience, 96,* 697-706.

Kiyatkin, E.A., & Rebec, G.V. (1999). Striatal neuronal activity and responsiveness to dopamine and glutamate after selective blockade of D1 and D2 dopamine receptors in freely moving rats. *The Journal of Neuroscience, 19(9)*, 3594-3609.

Klemm, W.R., & Stevens, R. E. (1974). Alcohol effects on EEG and multiple-unit activity in various brain region of rats. *Brain Research, 70*, 361-368.

Klemm, W.R. (1979). Effects of ethanol on nerve impulse activity. En: E. Majchrowics & E.P. Noble (Eds.) Biochemistry and Pharmacology of ethanol. Vol.2. Nueva York. Plenum Press.

Kondo, H., Shinoda, A., Yamanouchi, K., & Arai, Y. (1990). Role of septum and preoptic area in regulating masculine and feminine sexual behavior in male rats. *Hormones and Behavior, 24*, 421-434.

Koob, G.F. (1998). Neural mechanisms of drug reinforcement. En: P.W. Kalivas & H.H. Samson (Eds.). The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction. (p.p. 171-191). Vol.

654. Nueva York. Annals of the New York Academy of Sciences. The New York Academy of Sciences.

Korzeniewska, A., Kasicki, S., & Zagrodzka, J. (1997). Electrophysiological correlates of the limbic-motor interactions in various behavioral states in rats. *Behavioural Brain Research, 87*, 69-83.

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. *Experimental Neurology., 49*, 58-85.

Larsson, K. (1956). Conditioning and sexual behaviour in the male albino rat. Stockolm: Almqvist & Wiksell.

Larsson, K. (1962). Mating behavior in male rats after cerebral cortex ablations: I . Effects of lesions in the dorsolateral and the median cortex. *The Journal of Experimental Zoology, 151*, 167-176.

Larsson, K. (1964). Mating behavior in male arats after cerebral cortex ablations: II. Effects of lesions in the frontal lobes compared to lesions in the posterior half of the hemipheres. *The Journal of Experimental Zoology, 155,* 203-214.

Larsson, K., (1975). Sexual impairment of inexperienced male rats following pre-and post puberal olfactory bulbectomy. *Physiology and Behavior, 14*, 195-199.

Larsson, K., (1979), Features of the neuroendocrine regulation of masculine sexual behavior. En: C. Beyer (Ed.), Endocrine control of the sexual behavior. (p.p 477-497). Nueva York. Raven Press.

Lands, W.E.M. (1999). Alcohol, slow wave sleep, and the somatotropic axis. *Alcohol, 18(2/3)*, 109-122.

Lemoal M., & Cardo B. (1975) Rhythmic slow wave activity recorded in the ventral mesencephalic tegmentum in the rat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 38,* 139-147.

Leocani, L., & Comi, G. (1999). EEG coherence in pathological conditions. *Journal of Clinical Neurophysiology, 16(6)*, 548-555.

Leuchter, A.F., Spar, J.E., Walter, D.O., & Weiner, H. (1987). Electroencephalographic spectra and coherence in the diagnosis of alzheimer's-type and multi-infarct dementia. *Archives of General Psychiatry, 44,* 993-998.

Lincoln D.W. (1980) Sleep: a prerequisite for reflex milk ejection in the rat. *Experimental Brain Research, 38*, 151-162.

Lodge, D.J., & Lawrence, A.J. (2003). The effect of isolation rearing on volitional ethanol consumption and central CCK/dopamine systems in Fawn-Hooded rats. *Behavioural Brain Research, 3578*, 1-10.

Lopez Da Silva, F.H. (1991). Neural mechanisms underlying brain waves from neural membranes to networks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 79*, 81-93.

López, H.H., & Ettenmberg, A. (2000). Haloperidol challenge during copulation prevents subsequent increase in male sexual motivation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 67*, 387-393.

López, H.H., & Ettenmberg, A. (2001). Dopamine antagonism attenuates the conditioned incentive value of estous female cues. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 68*, 411-416.

Lukoyanov, N.V., Brandao, F., Cadete-Leite, A., Madeira, M.D., & Paula-Barbosa, M.M. (2000). Synaptic reorganization in the hippocampal formation of alcohol-fed rats may compensate for functional deficits related to neuronal loss. *Alcohol, 20*, 139-148.

Marrosu F., Carcangiu G., Passino N., Aramo S., & Mereu G. (1989). Antagonism of ethanol effects by Ro 15-4513: an electrophysiological analysis. *Synapse 3*,117-128.

Meissel, R.L., Lumia, A.R. & Sachs, B.D. (1980). Effects of olfactory bulb removal and flank shock on copulation in male rats. *Physiology and Behavior, 25*, 383

Meissel, R.L., & Sachs, B.D. (1994). The physiology of male sexual behavior. En: E. Knobil and J.F. Neil (Eds.). The physiology of reproduction. (p.p 3-105) Nueva York. Raven Press.

Mogenson, G.J., Jones, D.L., & Yim, C.Y. (1980). From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology, 14*, 69-97.

Mogenson, G.J., & Yang, C.R. (1991). The contribution of basal forebrain to limbic-motor integration and the mediation of motivation to action. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 295*, 267-290.

Morzorati, S., Lamishaw, B., Lumeng, L., Li, T.-K., & Clemens, J. (1988). Effect of low dose ethanol on the EEG of alcohol-preferring and –nonpreferring rats. *Brain Research Bulletin, 21*, 101-104.

Olive, M. F., Koenig, H.M., Nannini, M.A., & Hodge, C.W. (2001). Stimulation of endrophin neurotransmission in the nucleus accumbens by ethanol, cocaine and amphetamine. The *Journal of Neuroscience, 21*, 1-5.

Paxinos, G., & Watson, C. (1997). The rat brain in stereotaxic coordinates. Tercera Edición. San Diego Cal. Estados Unidos. Academic Press.

Perrin, R.G., Kalant, H., & Livingston, K.E. (1975). Acute effects of ethanol on spontaneous and auditory evoked electrical activity in cat brain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 39*, 157-162.

Pfaff, D.W., & Agmo, A. (2002). Reproductive motivation. En: H. Pashler & R. Gallistel (Eds.). Stevens' handbook of experimental psychology. Tercera Edición. Volumen 3: Learning, motivation, and emotion.

Pfaus, J.G. (1999). Neurobiology of sexual behavior. *Current Opinion in Neurobiology, 9*, 751-758.

Pfaus, J.G., Damsa, G., Nomikos, G.G., Wenkstern, D.G., Blaha, C.D., Phillips, A.G., & Fibiger, H.C. (1990). Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat. *Brain Research, 530*, 345-348.

Pfaus, J.G., Kippin, T.E., & Centeno, S. (2002). Conditioning and sexual behavior: A review. *Hormones and Behavior, 40*, 291-321.

Pfaus J.G., & Phillips A.G. (1991). Role of dopamine in anticipatory and consummatory aspects of sexual behavior in the male rat. *Behavioral Neuroscience.105(5)*: 727-743.

Porrino, L.J., Whitlow, C.T., & Samson, H.H. (1998). Effects of the self-administration of ethanol and ethanol/sucrose on rates of local cerebral glucose utilization in rats. *Brain Research, 791*, 18-26.

Prado de Carvalho, L., & Izquierdo, I. (1977). Changes in the frequency of electroencephalographic rhythms of the rat caused by single intraperitoneal injections of ethanol. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 229*, 157-162.

Redgrave, P., Prescott, T.J., & Gurney, K. (1999). Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error. *Trends in Neuroscience, 22*, 146-151.

Rémond, A. (1980). Handbook of Electroncephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 5. Elsevier Scientific Publishing Company. Amsterdam.

Richardson, R., & Gratton, A., (1998). Changes in medial prefrontal cortical dopamine levels associated with response-contingent food reward: and electrochemical study in rat. *The Journal of Neuroscience, 18(21)*, 9130-9138.

Robinson, D.L., Phillips, P.E., Budygin, E.A., Trafton, B.J., Garris, P.A., & Wightman, R.M. (2001). Sub-second changes in accumbal dopamine during sexual behavior in male rats. *Neuroreport, 12*, 2549-2552.

Roth, R.H., & Elsworth, J.D. (1995). Biochemical pharmacology of midbrain dopamine neurons. En: F.E. Bloom & D.J. Kupfer (Eds.) Psychopharmacology: the fourth generation of progress. (p.p. 227-243). Nueva York. Raven Press.

Sachs, B.D., & Barfield, R.J. (1976). Functional analysis of masculine copulatory behavior in the rat. Adv.Study Behav., 7, 91-154.

Sachs, B.D., Clark, J.T., Molloy, A.G., Bitran, D., & Holmes, G.M. (1988). Relation of autogrooming to sexual behavior in male rats. *Physiology and Behavior, 43*, 637-643.

Sachs, B.D., & Meisel, R.L. (1988). the physiology of male sexual behavior. In: E. Knobil & J. Neill (Eds.), The physiology of reproduction. (pp. 1898-1485). Nueva York. Raven Press.

Scott, M.P., Ettemberg, A., & Olster, D.H. (1994). Effects of alcohol on the sexual motivation of the male rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 48(4),* 929-934.

Sesack, S.R., & Bunney, B.S. (1987). Central dopaminergic systems: neurophysiology and electrophysiological pharmacology. En: F.A. Henn & L.E. DeLisis (Eds.). Handbook of schizophrenia neurochemistry and neuropharmacology of schizophrenia. Vol. 2. (p.p. 149-179). Amsterdam. Elsevier Amsterdam.

Shaw, J. C. (1984). Correlation and coherence analysis of the EEG. A tutorial review. *International Journal of Psychophysiology,1*, 255-266.

Shimura, T., Yamamoto, T., & Shimokochi, M. (1994). The medial preoptic area is involved in both sexual arousal and performance in male rats: Re-evaluation of neuron activity in freely moving animals. *Brain Research, 640*, 215-222.

Slawecki, C.J. (2002). Altered EEG responses to ethanol in adult rats exposed to ethanol during adolescence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 26(2),*246-254.

Slawecki, C.J., Walpole, T., Purdy, R.H., & Ehlers, C.L. (2000). Comparison of the neurophysiological effects of allopregnanolone and ethanol in rats. *Psychopharmacology, 149*, 351-359.

Smith, D.G., Learn, J.E., McBride, W.J., Lumeng, L., Li, T-K., & Murphy, J.M. (2002). Local cerebral glucose utilization after relapse in ethanol drinking in alcohol-preferring (P) rats. *Alcohol, 27*,115-126.

Söderpalm, B., Ericson, M., Olausson, P., Blonqvist, O., & Engel, J.A. (2000). Nicotinic mechanisms involved in the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol. *Behavioral Brain Research, 113(1-2)*, 85-96.

Steward, R., & Li, T-K. (1997). The neurobiology of alcoholism in genetically selected rat models. *Research Update, 21(2)*, 169-176.

Swanson, L.W. (1988-89). The neural basis of motivated behavior. *Acta Morphologica Neerlando-Scandinavica, 26(2-3)*, 165-176.

Tassin, J-P. (1998). Drogas, dependencia y dopamina. *Mundo Científico, 189*, 68-73.

Tizabi, Y., Copeland, R.L.Jr., Louis, V.A., & Taylor, R.E. (2002). Effects of combined systemic alcohol and central nicotine administration into ventral tegmental area on dopamine release in the nucleus accumbens. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 26(3)*, 304-399.

Tomkins, D.M., & Sellers, E.M. (2001). Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *Canadian Medical Association Journal, 164(6)*, 817-821.

Wallgren, H., & Barry, H. (1970). Actions of alcohol. Amsterdam:Elsevier.

Walters, J.R., Landthorn, T.H., Waszcsak, B.L., Baring, M.D., Knight M., & Steardo, L. (1984). Modulation of midbrain dopamine cell activity. En: E.Usdin, A. Carlsson, A.Dahlstrom & J. Engel (Eds.). Catecholamines: neuropharmacology and central nervous system- theoretical aspects. (p.p. 343-351). Nueva York. Alan R. Liss.

Wang, H.-D., Takigawa, M., Hamada, K., Shiratani, T., Takenouchi, K., & Wang, G. (2000). Reciprocal information flow between prefrontal cortex and ventral tegmental area in an animal model of schizophrenia. *Neuroreport, 11(9)*, 2007-2011.

Ward, B.O., Somerville, E.M., & Clifton, P.G. (2000). Intraaccumbens baclofen selectively enhaces feeding behavior in the rat. *Physiology & Behavior, 68(4)*, 463-468.

Weiss, F., & Porrino, L.J. (2002). Behavioral neurobiology of alcohol addiction: Recent advances and challenges. *The Journal of Neuroscience, 22(9)*, 3332-3337.

Wenkstern, D., Pfaus, J.G., & Fibiger, H.C. (1993). Dopamine transmission increases in the nucleus accumbens of male rats during their first exposure to sexually receptive female rats. *Brain Research, 618*, 41-46.

Wishaw, I.Q. (1976). The effects of alcohol and atropine on EEG and behavior in the rabbit. *Psychopharmacologia, 48*, 83-90.

Yamaguchi Y., Yoshii N., Niyamoto K., Itoigawa N. (1967) A study on the invasive hippocampal theta-waves in the cortex. *Progress in Brain Research, 27*, 281-292.

Yavich, L., & Tiihonen J. (2000). Patterns of dopamine overflow in mouse nucleus accumbens during intracranial self-stimulation. *Neuroscience Letters, 293*, 41-44.

Yang, C.R., & Mogenson G.J. (1984) Electrophysiological responses of neurons in the nucleus accumbens to hippocampal stimulation and the attenuation of the excitatory responses by mesolimbic dopaminergic system. *Brain Research, 324*, 69-84.

Yim, C.Y., & Mogenson, G.J. (1988). Neuromodulatory action of dopamine in the nucleus accumbens: an *in vivo* intra cellular study. *Neuroscience, 26(2)*, 403-415.

Yoshimoto, K., Ueda, S., Kato, B., Takeuchi, Y., Kawai, Y., Noritake, K., & Yasuhara, M. (2000). Alcohol enhances characteristitc releases of dopamine and serotonin in the central nucleus of the amygdala. *Neurochemistry International, 37(4),* 369-376.

You, Z.-B., Tzschentke T.M., Brodin E., & Wise R.A. (1998). Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases cholecystokinin, glutamate, and dopamine release in the nucleus accumbens: an *in vivo* microdialysis study in freely moving rats. *The Journal of Neuroscience, 18(16)* , 64922-6500.

Zhang, J., Chiodo, L.A. & Freeman, A.S. (1994). Influence of excitatory amino acid receptor subtypes on the electrophysiological activity of dopaminergic and nondopaminergic neurons in rat substantia nigra. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 269*, 313-321.

www.jalisco.gob.mx/organismos/cecaj/images/alcohol.pdf

http://alipso.com/monografias/Alcoholismo/