



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

---

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

## INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Motivación sexual y maternal en la rata durante el estro  
postparto: correlación EEG entre las estructuras del  
sistema mesolímbico

Tesis

que para obtener el grado de

**MAESTRO EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO  
(ORIENTACIÓN NEUROCIENCIA)**

presenta

**Diego Radberto Chapa García Abascal**

Comité tutorial

**Dra. Marisela Hernández González (Director)**

Dra. Marcela Arteaga Silva

Dra. Herlinda Bonilla Jaime

Dr. Miguel Ángel Guevara Pérez

## RESUMEN

Dos conductas que son de particular importancia dada su relevancia motivacional y biológica son la conducta sexual y la conducta maternal, que al igual que otras conductas, como la alimentación, la bebida y la agresión predatoria, se consideran conductas motivadas. Se ha descrito que estas conductas son antagónicas, sin embargo, ciertas especies presentan un periodo postparto en el que paradójicamente manifiestan en un mismo tiempo la conducta maternal y la conducta sexual, denominado estro postparto. Tales conductas motivadas son reguladas por la actividad de las estructuras que constituyen al sistema dopaminérgico mesolímbico, por lo que el objetivo del presente trabajo fue caracterizar la correlación electroencefalográfica entre el área tegmental ventral (ATV), la amígdala basolateral (ABL), el núcleo accumbens (ACC) y la corteza prefrontal (CPF) en el estro (6-12 horas después del parto) y el diestro postparto de ratas primerizas. Ratas hembra vírgenes que fueron implantadas a permanencia en las cuatro estructuras mencionadas del hemisferio izquierdo, después del apareamiento, gestación y parto, fueron registradas en el estro y diestro postparto durante motivación maternal, motivación sexual y exposición simultánea de ambas motivaciones. Las ratas en estro postparto durante la motivación maternal incentiva (cerca de críos) presentaron una mayor correlación EEG en la banda de 8-13 Hz entre la CPF, la ABL, el ATV y el ACC, así como en la banda de 13-14 Hz entre la CPF y la ABL. En el diestro postparto sólo cuando estuvieron cerca del macho presentaron una mayor correlación EEG en la banda de 8-13 Hz entre la CPF y el ATV, y una menor correlación de esta misma banda cuando estuvieron cerca de los críos. Estos datos muestran que el grado de acoplamiento electroencefalográfico entre las estructuras del sistema mesolímbico cambia en relación al estado motivacional que presenta la hembra durante el estro y diestro postparto. Es probable que en el estro postparto la rata madre requiera de una mayor sincronía mesolímbica que le permita habituarse a los estímulos novedosos de los críos para

posteriormente desplegar adecuadamente la conducta maternal. Ya que en el diestro postparto la rata manifiesta un rechazo a la interacción sexual y estímulos del macho, es probable que la mayor correlación entre CPF y ATV, así como la menor sincronía entre ABL y ATV se asocien con los mecanismos reguladores de la agresión maternal que se hace más evidente posterior al parto.

## ABSTRACT

Two behaviors that are of particular significance given their motivational and biological importance are sexual behavior and maternal behavior that, like other behaviors –such as alimentionation, drinking, and predatory aggression– are classified as motivated behaviors. Though these behaviors have been described as antagonistic, certain species present a postpartum period in which, paradoxically, they manifest both maternal and sexual behavior at the same time. This is called postpartum estrus. Such motivated behaviors are regulated by the activity of the structures that constitute the dopaminergic-mesolimbic system. Given these antecedents, the objective of this study was to characterize the electroencephalographic correlation among the ventral tegmental area (VTA), the basolateral amygdala (BLA), the nucleus accumbens (ACC), and the prefrontal cortex (PFC) during postpartum estrus (6-12 hours post-parturition) and diestrus in primiparous rats. Female virgin rats that were permanently implanted in the four brain structures mentioned above in the left hemisphere after mating, gestation, and parturition, were recorded while in postpartum estrus and diestrus during maternal motivation, sexual motivation, and simultaneous exposure to both motivations. During the maternal motivation incentive (near their pups) the rats in postpartum estrus presented a higher EEG correlation in the 8-13 Hz band among PFC, BLA, VTA and ACC, and in the 13-14 Hz band between PFC and BLA. In postpartum diestrus only when they were close to the male did most of the female rats present a higher EEG correlation in the 8-13 Hz band between PFC and VTA, with a lower correlation in the same band when they were close to their pups. These data show that the degree of electroencephalographic coupling among the structures of the mesolimbic system changes in relation to the motivational condition that female rats present during postpartum estrus and diestrus. It is probable that during postpartum estrus the dam requires greater mesolimbic synchrony in order to become habituated to the new stimuli of her pups and, subsequently,

perform maternal behavior adequately. Since during postpartum diestrus the female rats manifested a rejection of sexual interaction and stimuli from the male, it is probable that the higher correlation between PFC and VTA, and the lower synchrony between BLA and VTA are associated with the mechanisms that regulate maternal aggression, which become more pronounced after postpartum estrus.

## Índice

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>8</b>
<b>MOTIVACIÓN</b> .....	<b>8</b>
<i>Bases Neurales de la Motivación</i> .....	10
Estructuras implicadas en la motivación.....	11
<b>CONDUCTA SEXUAL EN LA RATA HEMBRA</b> .....	<b>22</b>
<i>Bases hormonales de la conducta sexual en la rata</i> .....	25
<b>CONDUCTA MATERNAL EN LA RATA</b> .....	<b>27</b>
<i>El estro postparto</i> .....	27
<i>Bases hormonales de la conducta maternal</i> .....	29
<b>ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA (EEG)</b> .....	<b>31</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>33</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>33</b>
<i>Objetivos específicos</i> .....	33
<b>HIPÓTESIS GENERAL</b> .....	<b>34</b>
<i>Hipótesis específicas</i> .....	34
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>35</b>
<i>Sujetos</i> .....	35
<b>Implante de electrodos</b> .....	<b>36</b>
<i>Registros Electroencefalográficos</i> .....	37
<i>Análisis electroencefalográfico</i> .....	44
<i>Análisis histológico</i> .....	44
<b>Análisis Estadístico</b> .....	<b>45</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>47</b>
<i>Histológicos</i> .....	47
<i>Electroencefalográficos</i> .....	48
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>53</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>62</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>63</b>

**Apéndice .....81**

## INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad y aún actualmente como parte de su curiosidad, el ser humano ha tratado de explicarse el por qué de los fenómenos que lo rodean. Pero pocos fenómenos han provocado tanto interés como aquellos que involucran los procesos motivacionales. La unificación en una definición de todos los conceptos con los que describimos la motivación suena antojable, desafortunadamente es muy complicado. Sin embargo actualmente contamos con herramientas científicas que pueden arrojar luz sobre los aspectos neurobiológicos implicados en la motivación.

Dos conductas que son de particular importancia dada su relevancia motivacional y biológica son la conducta sexual y la conducta maternal, que al igual que otras conductas, como la alimentación, la bebida y la agresión predatoria, entre otras, se consideran como conductas motivadas, dada su propiedad de estar dirigidas en tiempo y en espacio a una meta específica (la pareja sexual y las crías) (Ball y Balthazart, 2008). El sistema dopaminérgico mesocorticolímbico (constituido por el área tegmental ventral y su inervación dopaminérgica hacia estructuras del sistema límbico) está involucrado en la modulación de las conductas motivadas (Numan et al., 2006), por lo que es de especial interés el describir la funcionalidad de este sistema ante diferentes tipos o modalidades motivacionales. Por ejemplo, varios estudios han mostrado que algunas conductas reforzantes, como la sexual y la maternal, así como el consumo de algunas drogas de abuso tienen la característica de producir un aumento en los niveles de dopamina (DA) en el Núcleo Accumbens (ACC) y en el área Tegmental ventral (ATV) áreas que a su vez están conectadas con otras áreas del sistema límbico como la amígdala basolateral (ABL) y la corteza prefrontal (CPF) entre otras (Mogenson et al., 1980).



El análisis de la actividad electroencefalográfica (EEG) ha demostrado ser una potente herramienta en el estudio de las conductas motivadas (Korzeniewska, et al., 1997; Hernández González, 1996). 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.

Considerando lo anterior, en este estudio registramos simultáneamente la actividad eléctrica del ATV, de la CPFm, de la ABL y del ACC de ratas madre durante dos situaciones fisiológica y motivacionalmente diferentes, la motivación sexual y la motivación maternal, con el fin de determinar la interacción funcional entre estas estructuras, lo cual pudiera reflejar el diferente procesamiento cerebral característico de cada situación motivacional relevante.

## **ANTECEDENTES**

### **MOTIVACIÓN**

La motivación es un fenómeno que dadas las diferentes concepciones adquiridas al abordar su estudio representan un reto para su interpretación desde un punto de vista científico. El estudio de la motivación plantea un problema en términos biológicos que nos remite a la dicotomía mente-cuerpo. Sin embargo, en términos generales la motivación ha sido definida como “la energía que mantiene una conducta, especialmente la energía de un conjunto particular de respuestas, que las mantienen temporalmente dominantes sobre otras en cuanto a la continuidad y dirección de una conducta”. En este contexto, un estímulo incentivo sería un impulso particular de una motivación (Hebb, 1955). En el estudio de la motivación sexual y maternal, las conductas

han sido separadas en dos aspectos para su análisis; las conductas apetitivas y las conductas consumatorias. Las conductas apetitivas corresponden a todos los actos orientados a la búsqueda de la interacción con el sujeto de la motivación, y las consumatorias como la interacción en sí misma (Pfaus, et al. 1999). Las conductas motivadas, mantienen una secuencia ordenada que debe ser mantenida para cumplir una meta específica, misma que es mediada por la ordenada armonía entre sistemas y estructuras cerebrales que coordinan aspectos específicos y comunes de la conducta (Simon, 1967).

La motivación no puede medirse fácilmente en términos fisiológicos por lo que se ha introducido un término para abordarla, denominado arousal, que puede ser definido como el nivel o cantidad de alertamiento proporcionado por estructuras del tallo cerebral a estructuras superiores, tanto corticales como subcorticales para la apropiada integración de la información sensorial brindando una capacidad o una preparación para ser excitado o no por un estímulo determinado y puede ser estudiado indirectamente por la cantidad de energía empleada en la búsqueda de proximidad del estímulo recompensante (pulsión). Si bien recientemente se han elucidado los circuitos centrales responsables de los mecanismos consumatorios (por ejemplo del arousal genital) donde se implica a estructuras como el hipotálamo ventromedial, el área preóptica medial y la sustancia gris periacueductal (Marson y Murphy, 2006), este sistema se sobrepone con el sistema apetitivo de manera anatómica y funcional, formando un continuo con el sistema de alertamiento superior (Baldo et al., 2003) sin embargo los mecanismos por los que las conductas apetitivas son reguladas permanece sin esclarecerse del todo.

## Bases Neurales de la Motivación

En 1980, Mogenson propuso un modelo que vincula al sistema motivacional con el motor (Fig.1), donde el carácter emocional de un estímulo estaría determinado por las interacciones entre diferentes estructuras del sistema límbico. El modelo es un circuito formado por estructuras del sistema límbico que se inicia en el ATV, donde la ABL en conjunto con el ACC y la CPF, son las estructuras responsables de la asignación del valor incentivo o valencia a un determinado estímulo. En este sistema, el ACC juega una función integradora, ya que por su relación con el pálido ventral y el núcleo caudado, estructuras involucradas en el control motor, ha sido propuesto como el sitio de integración límbico-motor, o en otras palabras, el sitio de transición de la motivación a la acción (Graybiel, 1997; Mogenson et al., 1980).

El modelo teórico propuesto por Mogenson integra la información disponible para explicar la funcionalidad del sistema dopaminérgico mesolímbico, sistema de neurotransmisión que ha sido ampliamente relacionado con conductas motivadas. La información sensorial es detectada y procesada a nivel de estructuras como la amígdala, la cual envía la información al ATV que proyecta desde el estriado ventral, hacia el tálamo medio dorsal, que envía aferencias hacia la CPF, misma que por su conexión con el complejo amígdalar, como se mencionó anteriormente, participa de manera importante en la asignación del valor incentivo (Mogenson, 1982), en la organización secuencial del plan motor y en la memoria de trabajo. De ahí la información va hacia el ACC y globo pálido, y posteriormente hacia estructuras motoras del tallo cerebral de manera que al final se genere un patrón motor específico que aumente las probabilidades para cumplir una meta específica (Nauta, 1979).

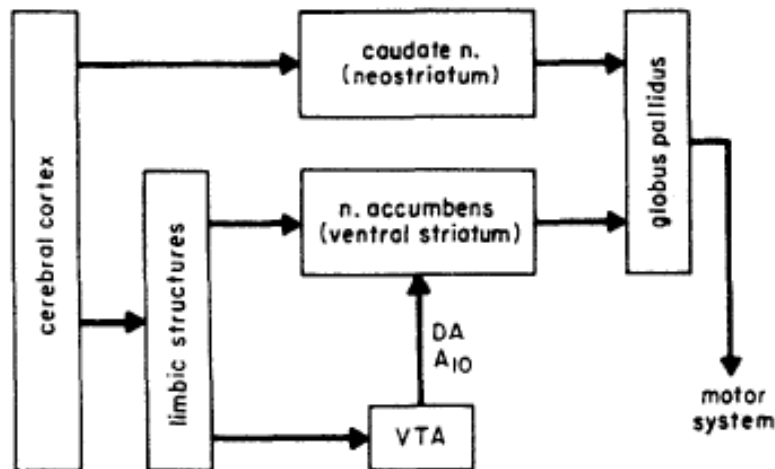


Figura. 1. Dos sistemas que contribuyen en la iniciación del movimiento o acción. El primero media las acciones iniciadas por el cerebro cognitivo, e involucra las proyecciones de las cortezas de asociación al núcleo caudado o neostriado, donde hay conexiones del núcleo caudado al globo pálido que a su vez envía señales al sistema motor, al tálamo y a estructuras del cerebro más inferiores relacionadas con la función motora. Este sistema ha sido implicado en la iniciación del movimiento o acciones que dependen de la instrucción del sujeto procesos cognitivos. El segundo sistema obedece a las acciones iniciadas por el hambre, miedo u otros incentivos motivacionales. Este sistema fue estimulado por Hess (1957) e investigadores posteriores para inducir el ataque, la alimentación y otras conductas biológicamente relevantes por la estimulación eléctrica de la región preóptica y las regiones límbicas del cerebro anterior, el núcleo accumbens o estriado ventral; recibe aferencias dopaminérgicas directa o indirectamente del circuito mesolímbico del área tegmental ventral. Recientemente se ha descrito que el núcleo accumbens proyecta al globo pálido sugiriendo que este es un importante sitio de transición entre la motivación a la acción.

## Estructuras implicadas en la motivación

### Área Tegmental Ventral

El ATV, estructura descrita y reconocida morfológicamente por Tsai en 1925, está situada en la formación reticular mesencefálica adyacente al núcleo rojo y a la sustancia nigra (Figura 2). El ATV está compuesta principalmente por neuronas dopaminérgicas (grupo celular A10) pero

también contiene neuronas no dopaminérgicas entremezcladas. Dadas sus conexiones con otras estructuras subcorticales como el ACC y otras áreas del estriado, se ha descrito a las neuronas dopaminérgicas del ATV como el origen del sistema recompensante meso-límbico (Beckstead, 1979; Mogenson et al., 1979), y del sistema meso-cortical (Fabre, 1983) sistemas que también han sido sugeridos como un sólo circuito denominado mesocorticolímbico (Mogenson, 1983). De esta manera, el ATV y otras áreas del mesencéfalo reciben aferencias provenientes de áreas cerebrales más anteriores como la formación hipocámpica, la ABL y la CPF, regulando vía circuito a su vez la actividad del ATV en especial durante tareas motivadas (Numan et al., 2006). Las neuronas de esta estructura son influenciadas por la actividad de ciertas hormonas como los estrógenos de manera similar y en conjunto al área preóptica medial (APOm), regulando durante la fase estral la respuesta del organismo ante estímulos sexualmente relevantes (Sakamoto, 1993). De esta manera y aunque en una relación antagónica se ha sugerido al ATV y su conexión con el APOm como una relación de activación- inhibición en la regulación de la conducta maternal (Numan et al., 2006).

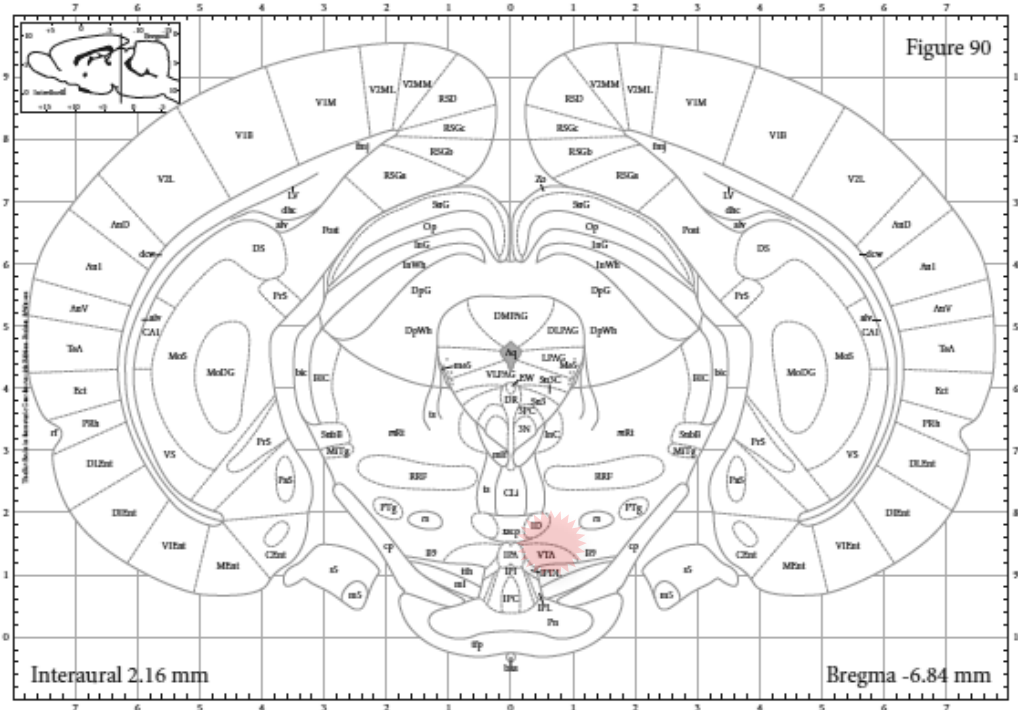


Figura. 2 Corte coronal del cerebro de rata donde se aprecia el Área Tegmental Ventral y las regiones que la constituyen a una distancia de 6.04 mm posterior a Bregma. (Tomado de Paxinos y Watson, 1997).

**Núcleo Accumbens**

El ACC forma parte de los ganglios basales, conjunto de estructuras subcorticales muy heterogéneas que se conforman principalmente por el estriado, que a su vez se compone por el núcleo caudado y el putamen, el pálido (segmentos internos y externos), el núcleo subtalámico, la sustancia nigra, y el núcleo pedúnculo pontino; este último, por su relaciones con el resto de las estructuras, en especial la sustancia nigra pars compacta, se ha sugerido como parte de los ganglios basales (Graybiel, 2000). Los ganglios basales han sido funcionalmente asociados al sistema motor extrapiramidal (Hikosaka, 1989) y más recientemente a ciertos aspectos cognoscitivos. (Graybiel, 1997), ambas funciones mediadas principalmente por sus conexiones con la corteza prefrontal y la corteza prefrontal motora (DeLong, 2002). Junto con el tálamo

conforman los bucles ganglio corticales, circuitos que han sido implicados en ciertos aspectos motivo-emocionales (Nauta, 1989) en especial el ACC que como parte del estriado ventral ha sido propuesto como el sitio de integración de la motivación a la acción (Figura 3).

Si bien el núcleo ACC se ha descrito como el sitio de integración entre la motivación y la acción motora (interface límbico- motora) (Gruber et al., 2009), este núcleo está anatómicamente y funcionalmente dividido en un núcleo y una corteza (Di Chiara, 2002). El núcleo es una extensión del estriado dorsal y recibe aferencias glutamatérgicas de la corteza motora, dopaminérgicas de la sustancia nigra, y presenta conexiones de salida hacia el pálido ventral que forma parte de los bucles motores cortico-estriado-pálido-talámicos de carácter extrapiramidal (Mogenson et al., 1983).

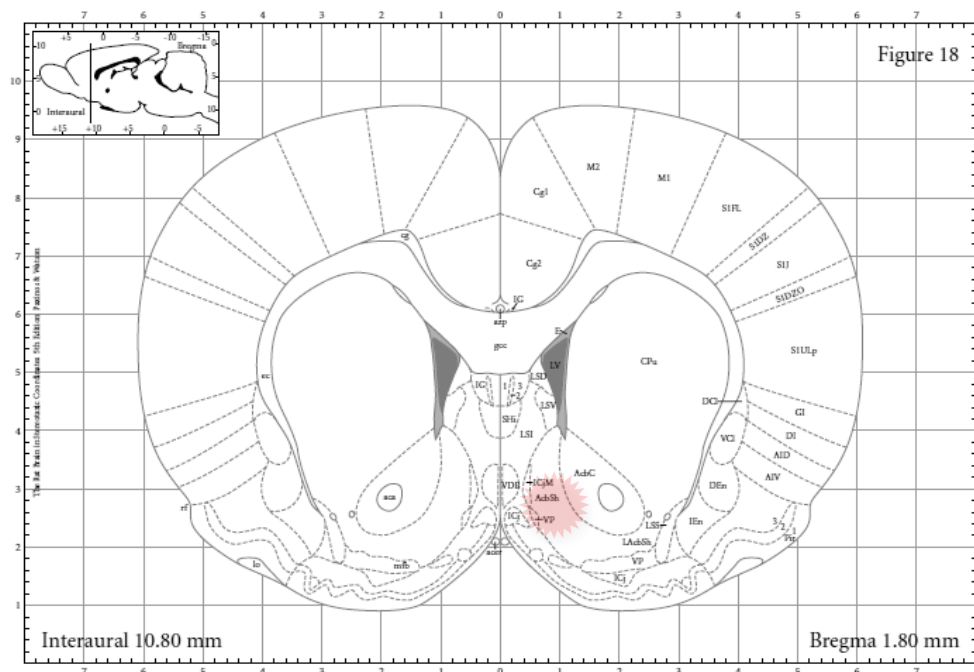
La corteza del ACC recibe importantes entradas glutamatérgicas desde el hipocampo y la amígdala centro medial, así como dopaminérgicas desde el ATV (Brog et al., 1993). De esta forma la corteza del accumbens recibe aferencias de la corteza prefrontal (infralímbica y prelímbica medial) y la información de salida de la corteza se dirige también al pálido ventromedial, el cual inerva el núcleo dorsomedial del tálamo. Este núcleo envía fibras hacia la CPF (prelímbica dorsal) la cual a su vez proyecta fibras glutamatérgicas al ACC (Heimer et al., 1991). Asimismo la corteza del ACC recibe una importante entrada neuromodulatoria, tanto dopaminérgica desde el ATV como serotoninérgica desde el rafé medial, que parece desempeñar un papel relevante en el control de flujo de información (Heimer et al., 1991). Por este patrón de conexión y la ubicación crítica de la CPF se cree que el proceso de integración límbico-motora tiene lugar principalmente en la corteza del CPF. Existen evidencias que señalan al ACC como parte del sistema de recompensa y búsqueda de los estímulos incentivos, referido en el sistema dopaminérgico meso-accumbens, así como en la anticipación de recompensa (Gruber et al., 2009).

El ACC anatómicamente se localiza dentro del estriado ventral y es definido como una interfase neural, donde la información procesada en estructuras cortico-límbicas es integrada y retransmitida al sistema motor (Zahm, 1999). Se piensa que juega un papel crítico en la selección y ejecución de conductas adaptativas, por ejemplo, las lesiones citotóxicas de esta estructura causan un decremento en la actividad de exploración en la rata, así como en la locomoción y componente motivacional de conductas específicas como la alimentación entre, otras (Numan et al., 2006).

Tanto el núcleo como la corteza del ACC, han sido ampliamente estudiadas para definir su funcionamiento particular y las implicaciones en diferentes conductas. En la conducta materna la corteza del ACC se ha encontrado que participa directamente en el control de las conductas activas (acarreo, lamido anogenital de críos y formación del nido); de manera más específica se ha encontrado que juega un papel crítico en la consolidación de la experiencia materna y las lesiones en esta estructura interrumpen por completo tal proceso nemónico. Estas lesiones incrementan significativamente el tiempo total de acarreo de todos los críos pero no afectan a otros componentes de la conducta materna (Li y Fleming., 2003). En estudios donde se lesiona bilateralmente el ACC antes de la gestación, las hembras presentan lactancia deficiente hacia los críos, un comportamiento maternal de mala calidad (medido por el índice de muerte de los críos) y canibalismo, también la lesión en el ACC, afecta, principalmente la experiencia basada en la facilitación del inicio de la conducta materna (experiencia materna) (Numan et al., 2006). Evidencias dadas por manipulaciones neuroquímicas del ACC, muestran que éste principalmente se involucra en el control de los componentes activos de la conducta maternal (acarreo de los críos, lamido de los críos y construcción del nido), posiblemente a través de su papel en la motivación maternal. Esta aseveración concuerda con el papel general del ACC que participa en la motivación y atención (Numan et al., 2006).



La corteza del ACC tiene conexiones reciprocas con otras estructuras de los circuitos de la conducta maternal, tales como el ATV el núcleo de la stria terminalis, la amígdala y la sustancia gris periacueductal (PAG) (Brog et al., 1993). Durante la conducta maternal la corteza del ACC es de especial importancia para el acarreo de los críos y otras conductas apetitivas (Li y Fleming 2003). También juega un papel importante en los procesos motivacionales de la conducta sexual, por ejemplo, se ha mostrado que su lesión disminuye el efecto reforzador del encuentro sexual en paradigmas de condicionamiento y aumenta el rechazo a la mota sin embargo las respuestas receptivas reflejas como la lordosis no se ven afectadas. (Rivas,1990; Everitt 1989). En lo que se refiere al núcleo o “core” del ACC, se ha encontrado que tiene mayor implicación en el procesamiento motor y tiene proyecciones hacia el globo pálido y el área preóptica lateral (Di Chiara, 2002).



*Figura. 3. 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 cerebrales principales: recibe información motivacionalmente relevante desde el sistema septo-hipocámpico, que está involucrado en el aprendizaje y la memoria. El ACC transmite 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,1999). 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 y Panksepp, 1999).

### *Corteza prefrontal*

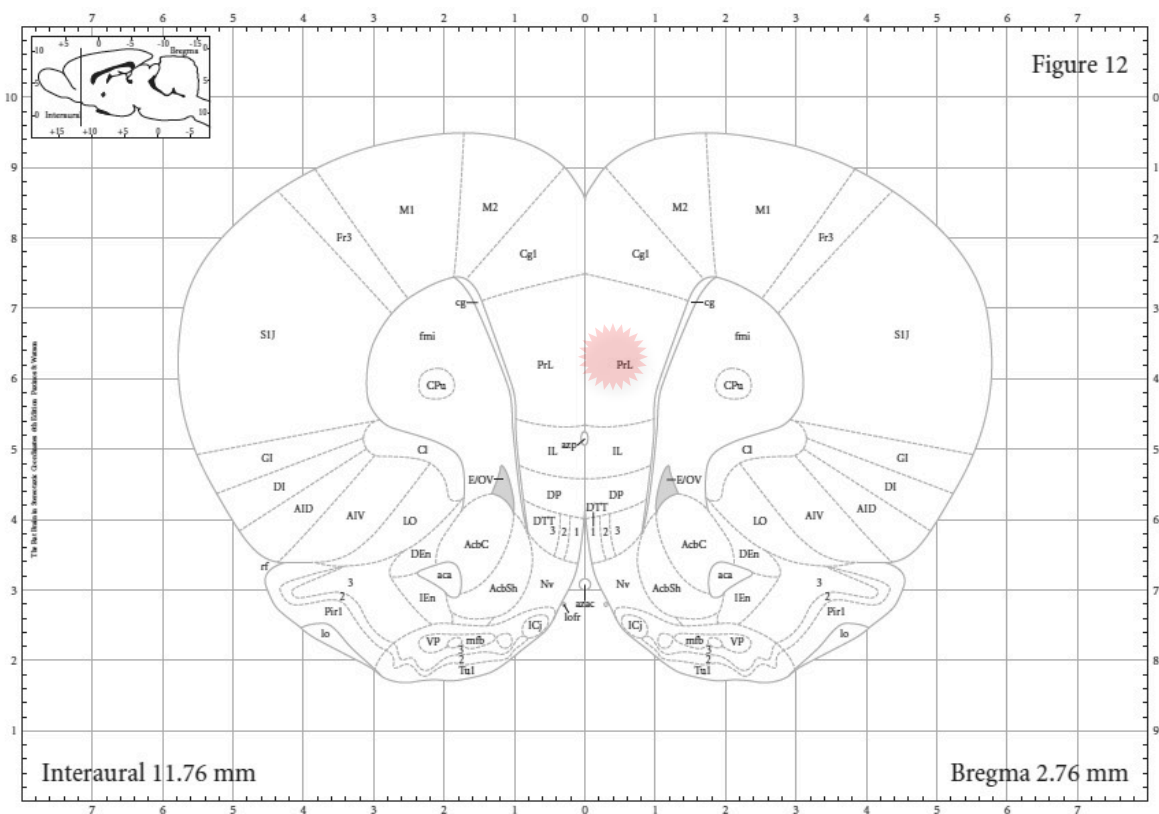
Anatómicamente la CPF es la región cortical con mayor número de proyecciones del núcleo mediodorsal del tálamo (Figura 4). Posee además una amplia gama de proyecciones hacia otras regiones corticales y subcorticales, recibiendo aferencias sensoriales predominantemente de las áreas somatosensoriales, visual y auditiva de las respectivas áreas corticales de asociación. De esta manera la CPF está involucrada en un gran número de circuitos cortico-subcorticales paralelos que subyacen a sistemas cognitivos, motivo-emocionales y viscerales. Debido a su crítica ubicación en el cerebro anterior, la CPF ha sido implicada en procesos que median la memoria de trabajo, la motivación, el aprendizaje y la ejecución de tareas en orden temporal, selección de estrategias de planeación, monitoreo y modificación del comportamiento secuencial (Fuster., 2008), así como el procesamiento de todas las modalidades sensoriales y, debido a que también está provista de aferencias viscerales, podría jugar un rol en la evaluación del estado interior-exterior de los organismos (Uylings et al., 2003).

El valor incentivo de un estímulo se ha propuesto esta mediado por los circuitos límbico-prefrontal, de hecho Rolls y Treves han propuesto que la CPF tal vez contribuya a la asignación del valor recompensante o incentivo del estímulo a través de sus conexiones con la amígdala (Rolls, 1999). Al igual que la conducta sexual y como se indicó antes, la conducta maternal tiene un fuerte e implícito componente motivacional de recompensa que ha sido demostrado en pruebas conductuales con el uso de diferentes paradigmas como el laberinto en T o el laberinto elevado (Walf y Frye, 2007).

En los trabajos pioneros que formaron las bases para conocer la regulación neural de la conducta materna encontramos los trabajos de Beach en 1937 y Stone en 1938 en los que se hacían ablaciones del manto cortical que variaban del 1 al 50 % del total de la corteza; el procedimiento era lo suficientemente dramático para afectar la conducta maternal, específicamente la conducta de acarreo, sin que esto se debiera a la falta de capacidad para desplazarse, por lo que se descartaba que el daño a la corteza motora pudiera estar afectando la conducta. Así también, la remoción de áreas mediales de la corteza como la corteza cingulada anterior y posterior, reducía el cuidado maternal, que se observaba primordialmente en la reducción de la conducta de acarreo (Beach, 1937; Stone, 1938). En un interesante trabajo, se demostró también que la inactivación temporal de la CPF, mediante la administración de tetrodotoxina, se asoció con una dramática reducción de las conductas de acarreo y de agrupación de los críos, efecto que no involucró el componente motor (Febo et al., 2010).

Aunado a lo anterior, se tienen también evidencias electroencefalográficas de la participación de la CPF en la conducta maternal. En un trabajo previo en nuestro laboratorio, se demostró que la potencia relativa y grado de correlación prefrontal presentaba un patrón característico específico durante el despliegue de las conductas maternales activas de la rata (acarreo y lamido anogenital) pero no durante las conductas maternales consumatorias o

inactivas (echado y lactancia) (Hernández-González et al., 2005a). En este mismo contexto, se demostró que sólo en las ratas madre lactantes (y no en hembras vírgenes) se observó un aumento de la correlación interprefrontal durante el olfateo de aserrín proveniente de un nido, pero no durante el olfateo de aserrín proveniente de una caja de hembras (Hernández-González et al., 2005b). Igualmente, se ha reportado una selectiva activación de esta área cortical en ratas madre durante su experiencia con críos (Febo et al., 2005), así como un aumento de la expresión de c-fos en la corteza prefrontal de ovejas expuestas al chillido de críos (Numan et al., 2006). Aunado a esto, se tienen también evidencias electroencefalográficas de la participación de la corteza prefrontal en la modulación de la motivación sexual incentiva de la rata macho, donde sólo los machos sexualmente motivados presentaron una mayor correlación interprefrontal de la banda de 6-7 Hz durante la cercanía de una hembra sexualmente receptiva pero inaccesible (Hernández-González et al., 2007).



*Figura. 4 Corte coronal del cerebro de rata donde se aprecia la corteza prefrontal y las subregiones que la constituyen (Tomado de Paxinos y Watson, 1997).*

### **Amígdala basolateral**

Ubicada en la porción anterior del lóbulo temporal, la amígdala es una estructura constituida por un grupo de aproximadamente 20 núcleos involucrados en el aprendizaje y la expresión emocional (Cardinal, 2002) (Figura 5). Aunque se ha referido en primates no humanos como un sitio altamente relevante para la percepción de las señales sociales, en los roedores a menudo se le vincula con la detección del peligro además de otras respuestas adaptativas y emocionales (Amaral, 2003). La amígdala comprende a su vez muchos subnúcleos que han sido agrupados tanto funcional como citoarquitectónicamente por algunos autores (Paxinos, 2004); dos de estos núcleos han sido particularmente implicados en el control de los procesos emocionales; el núcleo o amígdala central y la amígdala basolateral. Mientras que el núcleo central ha sido relacionado con el control e influencia emocional del tallo y núcleos inferiores; la amígdala basolateral, que comprende el núcleo lateral, el núcleo basal y el núcleo accesorio basal, por otro lado ha sido relacionada al aprendizaje pavloviano emocional recibiendo información sensorial a través de la amígdala lateral (Cardinal, 2002) y en la transición de la motivación a la acción por su relación con el estriado en especial con sus conexiones con el ACC (Gallagher et al., 1996).

La ABL tiene conexiones recíprocas con neocórtexes polisensoriales y con los lóbulos frontales y proyecta tanto al estriado ventral como se mencionó antes, como a la amígdala central, desde donde se presume ejerce un control sobre las respuestas autónomas a través de sus conexiones con el hipotálamo, la formación reticular mesencefálica y el tallo cerebral (Cardinal, 2002). Más recientemente se ha descrito una conexión de estilo conmutador con el núcleo central

medial rostral del tálamo que mantiene una conexión con todo el sistema mesolímbico (Vertes, 2012). La ABL funciona en un sentido general como un sitio de asociación de los estímulos donde los núcleos específicos relacionados mantienen un funcionamiento no sólo en serie o línea sino también en paralelo (Cardinal, 2002). Por su relación con el ACC y otras áreas del circuito antiguamente denominado límbico de Papez, la amígdala ha sido involucrada como parte del sistema mesolímbico y en su posterior extensión al sistema mesocorticolímbico o recompensante, donde en conjunto con a la corteza prefrontal (sobre todo orbital) participa de manera fundamental en la asignación del valor incentivo a los estímulos relevantes (Mogenson, 1983).

La amígdala ha sido implicada además en numerosos estudios en la modulación de la conducta sexual y maternal de la rata. En este contexto, es interesante el hecho de que sobre todo la amígdala medial se ha considerado importante para la conducta sexual ya que su lesión reduce la conducta sexual, en tanto que en el contexto maternal la lesión de esta estructura facilita la manifestación de las conductas maternales (Numan et al., 2006).

Otro ejemplo de la participación de la amígdala es el hecho de que la amígdala medial, ha sido propuesta como un sitio de suma importancia para la integración químico sensorial y hormonal (Wood, 1998). Una distribución específica de su funcionamiento ha sido descrita, en la región amígdalar posteromedial que está más relacionada en el procesamiento del componente sexual (Numan, 1995) por ejemplo, Maras y Petruilis en 2006, demostraron que las lesiones de la región amígdalar posteromedial en los hamsters machos evidenciaban deficiencias en las preferencias olfatorias provenientes del sexo opuesto que parecían deberse al resultado del decremento de la atracción a los olores.

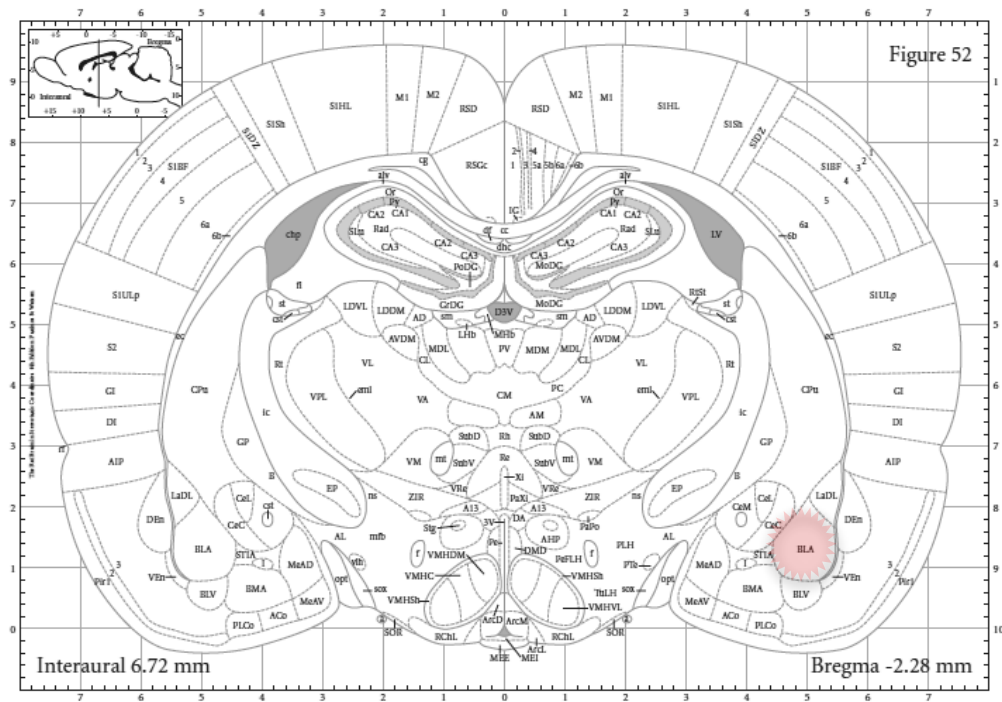


Figura. 5 Corte coronal del cerebro de rata donde se aprecia la amígdala y sus numerosas divisiones que la constituyen (Tomado de Paxinos y Watson, 1997).

## CONDUCTA SEXUAL EN LA RATA HEMBRA

En el caso de las hembras la conducta sexual es exclusiva de un periodo determinado denominado estro, en el que el organismo se prepara fisiológicamente para sustentar el desarrollo de otro. Este periodo se alterna con otro (diestro) donde no se expresará la conducta sexual para de esta forma completar periódicamente un ciclo. En el caso de los mamíferos, con excepción de los primates, este periodo recibe el nombre de ciclo estral.

El estro, del griego “*oistros*” (frenesí) término acuñado por Heape (1900), describe el periodo de especial deseo sexual de la hembra, que al contrario del anestro, representa una fase de no-crianza o periodo de descanso en las hembras durante el cual los ovarios y órganos accesorios reproductivos se encuentran relativamente inactivos y los intentos de cópula del

macho son rechazados. El ciclo estral de la rata es dividido en cuatro fases con características histológicas, hormonales y conductuales específicas (Freeman 2006; Heape1900).

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

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

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

Diestro: Periodo en que el rechazo al macho es muy evidente. Si la fertilización no se lleva a cabo la hembra regresa a la fase de proestro y el ciclo comienza de nuevo.

En la rata, al igual que en otros mamíferos, este ciclo depende de cambios hormonales particulares y cada una de estas fases mantienen un perfil hormonal característico que es acompañado de cambios citológicos y conductuales característicos de las diferentes fases estrales. En la rata, la duración de cada una de estas fases es la siguiente: proestro de 12 a 14 horas, estro de 25 a 27 horas, metaestro de 6 a 8 horas y diestro de 55 a 57 horas (Freeman, 2006).

El anestro incluye a las fases de metaestro y diestro, se caracteriza porque los ovarios y órganos accesorios se encuentran en un reposo relativo y por lo tanto la rata hembra es resistente a los intentos de copular por parte del macho. Durante la primera parte del ciclo o proestro el rechazo por parte de la hembra a los intentos sexuales del macho disminuye progresivamente. Al final del proestro e inicio del estado de estro, la hembra se torna receptiva y permite que ocurra el coito o cópula. Durante estas fases la hembra presenta conductas que se caracterizan por tres aspectos que son: la atractividad, que consiste en aquellas características o cualidades que posee una hembra receptiva, como los cambios en la coloración de la piel perigenital y la producción



de secreciones como ferohormonas; la proceptividad, que consiste en conductas que tienen como fin establecer o mantener la actividad sexual, por ejemplo el correteo en zigzag acompañado de movimientos en la cabeza y la receptividad, que consiste en adoptar una postura para facilitar la cópula, denominada lordosis. Esta consiste en arquear la columna para exponer la zona genital, lo que facilita la inserción peneana durante la cópula. Después de la fase de estro la receptividad de la hembra comienza a disminuir progresivamente durante las fases de diestro y metaestro. Este tipo de comportamiento o patrón de conductas es cíclico.

Estos cambios conductuales presentados en las diferentes fases del ciclo reflejan distintos estados de actividad en estructuras específicas del sistema nervioso encargadas de la asignación del valor incentivo de un estímulo determinado (Ågmo, 1999). Varios estudios han mostrado que los cambiantes niveles hormonales característicos de cada etapa reproductiva, se relacionan con cambios en diversos aspectos cognoscitivos y emocionales. Durante las diferentes fases del ciclo estral, se presentan cambios en el nivel de ansiedad de las ratas hembras. Esto se refleja en el paradigma de laberinto elevado donde las ratas durante el estro vaginal y conductual presentan un incremento en la conducta ambulatoria de campo abierto y el aprendizaje medido por evasión condicionada se altera significativamente durante la fase preovulatoria de ratas (Fernández-Guasti y Picazo, 1990). Otro cambio cognoscitivo importante durante las etapas reproductivas relacionado en este mismo sentido, es la sensibilidad a los estímulos asociados tanto con la sexualidad como con la maternidad, Fleming et al. (1989) Han reportado una mayor “sensibilidad” a estímulos sensoriales relacionados con las crías en madres lactantes como son las vocalizaciones ultrasónicas o el olor proveniente de las crías, además muestran una mayor agresión cuando intrusos se aproximan a la camada. La mayoría de estos autores ha reportado estos cambios en la sensibilidad o emotividad en términos hormonales o conductuales, pero también por otro lado se han reportado cambios en la funcionalidad cerebral. Por ejemplo, Corsi-

Cabrera et al. (1992) reportaron que la correlación electroencefalográfica interhemisférica de la corteza parietal cambia a través del ciclo estral de la rata, además Contreras et al. en el 2000 también reportaron que la frecuencia de disparo de las neuronas del septum lateral es mayor durante el periodo de proestro- estro que durante el estro. En lo que respecta a las ratas madres Mead y Vanderwolf en 1992, encontraron una mayor actividad hipocámpica theta durante el lamido anogenital y la conducta de acarreo de crías, la presencia de ondas sincrónicas de 6-10 Hz (100-150  $\mu$ V) en el electroencefalograma es característica de estados placenteros durante la lactancia en mujeres (Cervantes et al., 1992) y una disminución de la proporción de beta, mientras que en mujeres lactantes, en respuesta al llanto del bebé se presenta una menor proporción de delta, y beta (Ramos et al., 1997).

### **Bases hormonales de la conducta sexual en la rata**

Las diferentes fases del ciclo estral se corresponden con cambios hormonales característicos, a partir de los cuales se ha propuesto que ocurren cambios plásticos en el cerebro que modifican su sensibilidad a ciertos estímulos (Yoder et al., 2012), donde ciertas hormonas han sido implicadas especialmente. Durante la fase de metaestro temprano los niveles de *estradiol* (E) circulante se mantienen relativamente bajos, aunque con una tendencia a incrementarse durante el metaestro tardío, al igual que la *progesterona* (P) que presenta un pico durante esta misma fase hasta comienzo del diestro donde sus niveles decrecen drásticamente. La *prolactina* (PRL) y la hormona luteinizante (LH) mantienen niveles casi imperceptibles, mientras que la *hormona foliculo estimulante* (HFS) tiene un pico al comienzo del metaestro pero decrece y se mantiene bajo, como el resto de las hormonas a excepción del E. En proestro el E, la P, LH y FSH alcanzan sus puntos más altos, sin embargo, esto ocurre con un ligero desfase donde primero el E alcanza niveles máximos y le sigue la P y la LH, que para la tarde del proestro ya comienzan a

recuperar sus niveles basales. La PRL presenta un pico alto en el proestro y otro un tanto después en la parte final del estro (Butcher et al., 1973) (ver Figura 6).

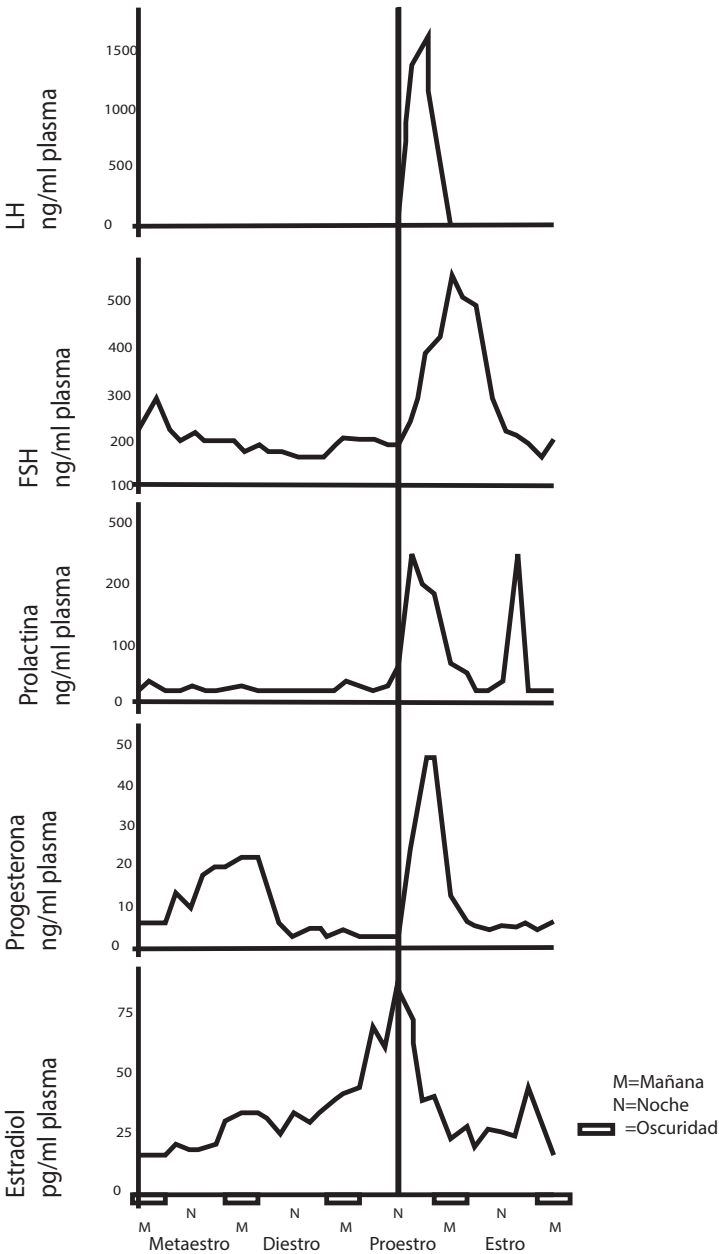


Figura. 6. Principales hormonas involucradas en la modulación de la conducta sexual y sus respectivos niveles a lo largo del ciclo estral de 4 días en la rata. Modificado de Butcher et al., 1973

## **CONDUCTA MATERNAL EN LA RATA**

La conducta maternal es una conducta motivada que requiere una apropiada integración entre estímulos externos y estados internos. Tal conducta maternal puede ser provocada y/o mantenida por una amplia variedad de señales sensoriales, y se ha mostrado que las señales específicas que provocan respuestas maternales varían entre especies.

En roedores, de forma específica, las conductas maternales se dividen en conductas activas e inactivas. Como toda conducta voluntaria, su despliegue implica un gasto de energía y consta de dos fases, la primera que es la fase apetitiva o activa, que es cuando, en el caso de la rata, se realiza la construcción del nido, lamido anogenital y acarreo, y la segunda, la consumatoria o inactiva, representada por las conductas de echado y lactancia.

El sistema de proyección dopaminérgico (DA) que se origina en el ATV y que inerva a la CPF y al ACC juega un papel importante en los procesos neurales que subyacen a la organización temporal de las conductas motoras, en el control de procesos cognitivos, motivacionales y emocionales; así como en la respuesta a estímulos novedosos y/o recompensantes (Brady y O'Donnell, 2004). Aunado a lo anterior, se ha mostrado también que el funcionamiento de este sistema, así como los niveles de DA o sus metabolitos son regulados o influenciados por las hormonas (Rosenblatt, 2002).

### **El estro postparto**

Aunado al proceso normal del ciclo estral en la rata virgen, se han descrito, en algunos mamíferos fases alternativas de otros estadios reproductivos como son el estro postparto y el estro lactante. El estro postparto fue descrito por Gilbert en 1980, en un reporte entre varias especies de mamíferos como un mecanismo evolutivo para el aumento de la población en un

periodo más corto de tiempo, estrategia que permite la gestación durante la lactancia para sobreponer camadas (Gilbert et al., 1980).

El estro postparto es un periodo en el que paradójicamente la rata podría exhibir en un mismo tiempo la conducta maternal y la conducta sexual, este periodo, como ha sido descrito, se desarrolla dentro de las primeras 24 horas inmediatamente después del parto, con una prevalencia mayor dentro de las primeras 10 horas (Hedricks., y McClintock., 1985), o durante la primera noche después del parto. El estro postparto se presenta preferentemente en hembras primíparas y aunque en menor medida, las hembras múltiparas también podrían expresar esta conducta (Agrati, 2008). Gilbert y colaboradores describen esta conducta como adaptativa, pero destacan la vulnerabilidad de la hembra en este proceso, y describen también un efecto de la experiencia maternal previa en el despliegue de esta conducta (Gilbert, 1984), donde tanto la experiencia como la influencia hormonal parecen aumentar el valor incentivo de las crías. En las madres múltiparas, la experiencia maternal se antepone a la sexual en un paradigma conductual de preferencia (Agrati, 2008).

El despliegue de la conducta sexual postparto, de acuerdo a registros observacionales, debe ocurrir relativamente lejos del nido ya que las conductas maternales y sexuales no son compatibles, de esta forma la proximidad del estímulo sería una característica fundamental para entender este fenómeno donde al parecer los estímulos tienden a competir pudiendo dar oportunidad al estudio de toma de decisiones (Connor y Harry., 1980). En algunos trabajos se ha propuesto la utilización del estro postparto como un paradigma metodológico que permitiría evaluar y comparar al mismo tiempo la conducta maternal y la conducta sexual. (Ferreira et al., 1989; Gilbert et al., 1980; Pereira et al., 2005). En una descripción más profunda de la gestación resultante del estro postparto se ha descrito que la gestación se alarga por lo que se ha hipotetizado que esto se deba a la influencia de los estímulos provenientes de las crías en

lactancia, provocando una contra adaptación por parte de las crías para no competir por los recursos dentro de la camada; a este fenómeno se le ha denominado “implantación retardada” (Gilbert, 1984).

### **Bases hormonales de la conducta maternal**

Tanto la conducta maternal como la conducta sexual comparten la influencia de algunas hormonas. Durante la gestación y el parto se generan cambios hormonales que modulan la plasticidad cerebral y sensorial, para facilitar el desarrollo de la conducta maternal (Rosenblatt et al., 1988). En los primeros 8 días de la gestación, la P se eleva drásticamente, hasta alcanzar sus valores máximos que se mantendrán durante el resto de la gestación, mientras que el E, y la PRL presentan niveles bajos hasta el final de la gestación, donde la P comienza a decaer. Para el momento del parto el E presenta un gran pico y la PRL alcanza niveles muy altos, posteriormente el E y la P decaen en una curva que se asemeja a la de la fase de estro, por lo que algunos autores han sugerido que tal vez esta semejanza en los cambios hormonales de E y P, junto con los niveles bajos de PRL en las primeras 4-8 horas postparto podría desencadenar la aparición del estro postparto (Hedricks y McClintock, 2010; Gilbert et al., 1980).

Por su parte, las hormonas LH y FSH juegan un rol muy importante al comienzo de la gestación, mantienen niveles intermitentes pero cada vez más bajos conforme se aproxima el momento del parto, a partir del cual tienen un pico álgido y abrupto, luego del cual prácticamente desaparecen hasta el destete, cuando la rata recupera su ciclo estral regular (Orpen et al., 1987) (ver Figura 7).

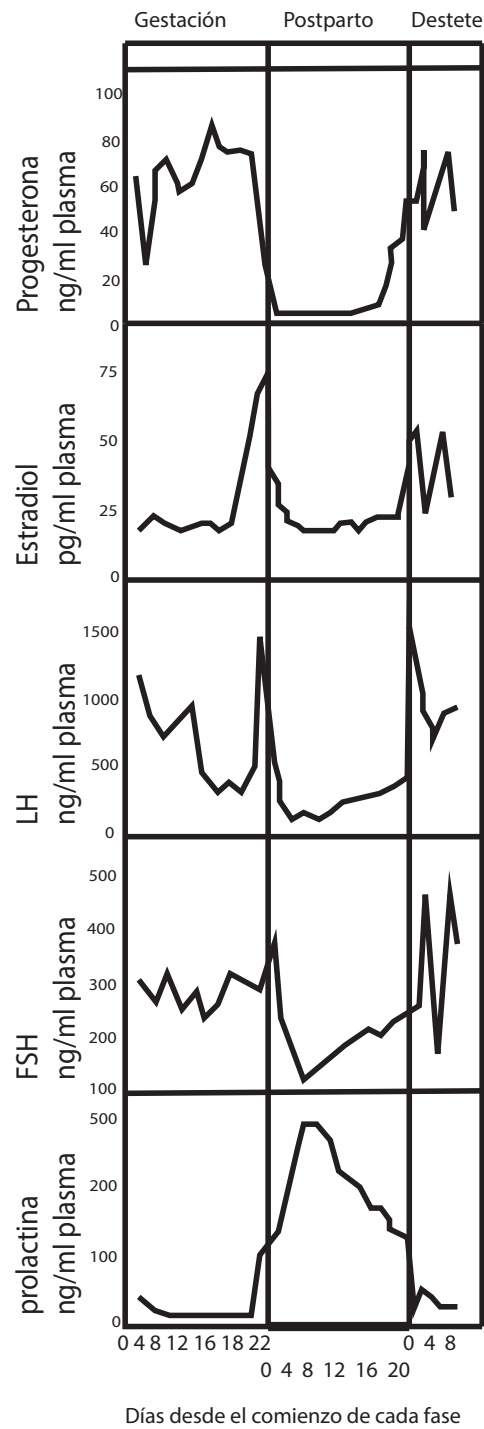


Figura. 7. Principales hormonas involucradas en la modulación de la conducta maternal y sus respectivos niveles a lo largo de la gestación y postparto en la rata. Modificado de Rosenblatt et al 1988; Orpen et al., 1987.

## **ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA (EEG)**

El registro electroencefalográfico, es una técnica que ha probado ser de gran utilidad en el estudio de la actividad bioeléctrica cerebral. Esta técnica permite analizar los cambios y/o similitudes de los parámetros electrofisiológicos 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 registro EEG ha probado ser de gran utilidad en el estudio de la organización funcional del cerebro. Uno de los principales métodos de análisis de la actividad EEG es la aplicación de la Transformada Rápida de Fourier (TRF) que proporciona el valor de la amplitud de los componentes de frecuencia del registro 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 y Corsi-Cabrera, 1996; Shaw, 1984; Corsi-Cabrera et al., 2000; Fernández-Guasti et al., 2003; Leocani y 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 modelos animales para investigar los mecanismos por los que las diferentes ondas EEG se generan, esto a través del estudio de las



relaciones entre la corteza y las estructuras subcorticales, también para investigar las relaciones entre la conducta y la actividad multiunitaria y unitaria (Grindel, 1982; Shaw, 1984; Corsi-Cabrera, González-Rudo y Molina, 1988; Guevara et al., 1997; Guevara y Corsi-Cabrera, 1996).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La participación de las estructuras que constituyen al sistema mesocorticolímbico en el inicio, ejecución y monitoreo de las conductas motivadas ha sido implicada ya en numerosos trabajos anteriores, sin embargo existen pocos trabajos que relacionen la funcionalidad o acoplamiento que mantienen estas estructuras ante diferentes motivaciones, por lo que en el presente trabajo se pretende caracterizar la correlación electroencefalográfica entre el área tegmental ventral, la amígdala basolateral, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal ante dos condiciones motivadas que, se ha descrito, paradójicamente compiten en el periodo postparto: la motivación maternal y la motivación sexual en la rata lactante.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar el grado de acoplamiento funcional (correlación EEG) entre algunas de las estructuras del sistema mesolímbico durante la motivación sexual y motivación maternal en ratas madres lactantes.

## **Objetivos específicos**

Caracterizar el grado de acoplamiento funcional (correlación EEG) entre el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la corteza prefrontal y la amígdala basolateral durante la motivación sexual incentiva en ratas madres lactantes.

Caracterizar el grado de acoplamiento funcional (correlación EEG) entre el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la corteza prefrontal y la amígdala basolateral durante la motivación maternal incentiva en ratas madres lactantes.

Determinar el grado de acoplamiento funcional (correlación EEG) entre el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la corteza prefrontal y la amígdala basolateral, de ratas madres lactantes, durante la presencia simultánea de estimulación incentiva sexual y maternal.

## **HIPÓTESIS GENERAL**

La correlación EEG entre el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la corteza prefrontal y la amígdala basolateral durante la motivación sexual incentiva será diferente de la registrada durante la motivación maternal incentiva, en ratas madres lactantes.

### **Hipótesis específicas**

El grado de acoplamiento funcional (correlación EEG) entre el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la corteza prefrontal y la amígdala basolateral disminuirá durante la motivación sexual incentiva en ratas madres lactantes.

El grado de acoplamiento funcional (correlación EEG) entre el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la corteza prefrontal y la amígdala basolateral aumentará durante la motivación maternal incentiva en ratas madres lactantes.

El grado de acoplamiento funcional (correlación EEG) entre el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la corteza prefrontal y la amígdala basolateral de ratas madres lactantes presentará un patrón característico ante la presencia simultánea de los estímulos incentivos sexual y maternalmente relevantes.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Sujetos**

Se utilizaron ratas hembra Wistar, vírgenes, de entre 80 y 100 días de edad con un peso de entre 260 y 300gr. Estas fueron mantenidas en el bioterio, bajo un ciclo luz-obscuridad invertido, hospedadas individualmente en cajas-habitación de acrílico con una cama de aserrín, el agua y comida se les permitio ad-libitum.

Previo al implante de electrodos se comprobó la condición copulatoria de la rata de la siguiente manera: se determinó el ciclo estral con un lavado vaginal analizado al microscopio y durante la fase de estro conductual se le permitió tener interacción sexual con un macho hasta lograr una intromisión. Una vez comprobada su condición copulatoria, las hembras fueron sometidas a cirugía de implante (que se especifica en el apartado siguiente). Después de un periodo de recuperación de 1 semana, se puso a copular a la hembra en una caja de observación con un macho sexualmente experto hasta que se alcancen 3 eyaculaciones (como una medida para garantizar que la hembra sea fecundada). Al cabo de 18 días, y habiendo comprobado que la rata se encuentra gestante, ésta fue monitoreada por medio de video desde el día 20 hasta el parto (normalmente 22 días después de la cópula), con el objeto de conocer con seguridad la hora del parto.

## Implante de electrodos

Las ratas hembra vírgenes fueron sometidas a anestesia con pentobarbital con una dosis peso-dependiente de 40-50 mg kg<sup>-1</sup> intraperitoneal, con atropina como preanestésico a una dosis de 4-10 mg kg<sup>-1</sup>, una vez completamente anestesiadas se procedió a la cirugía estereotáxica, donde se llevo a cabo el implante a permanencia con 4 electrodos de acero inoxidable aislados en toda su extensión excepto en la punta. Tales electrodos fueron colocados en el hemisferio izquierdo en el área prelímbica (PrL) de la CPF (+3.17 mm de bregma, profundidad de -3 mm desde la cara interna del cráneo y +0.5 mm desde la línea media); en la ACC (+1.17 mm desde bregma, a una profundidad de -5.0mm desde el cráneo, y a +0.5 mm de la línea media); en la ABL (-2.80 mm desde bregma, a una profundidad de -8.4 mm desde el cráneo, y a +4.5mm desde la línea media) y en el ATV (-6.04 mm desde bregma, a una profundidad de -8.4 mm desde el cráneo, y a +0.5 mm desde la línea media), según el atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (2005). Se colocaron también dos tornillos de acero inoxidable de forma bilateral contrapuesta, soldados a un cable de cobre que al igual que los otros electrodos fueron soldados a un conector “hembra”. Todo el sistema fue fijado al cráneo de la rata con acrílico dental Al término de la cirugía se administró una dosis peso dependiente correspondiente a 4-10 mg kg<sup>-1</sup> de gentamicina, un antibiótico de amplio espectro.

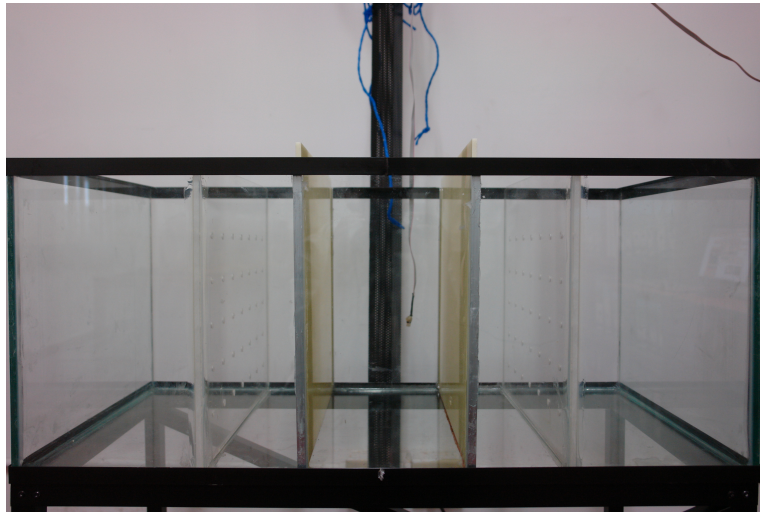
Después de un periodo de recuperación de 1 semana, se determinó, mediante frotis vaginales, la fase de estro y se colocó a cada hembra en una caja de registro de conducta sexual a copular con un macho sexualmente experto de manera supervisada. Después de alrededor de 22 días de gestación, se filmó la hora del parto y entre las 6 y 24 horas postparto, se llevaron a cabo los registros EEG.

## Registros Electroencefalográficos

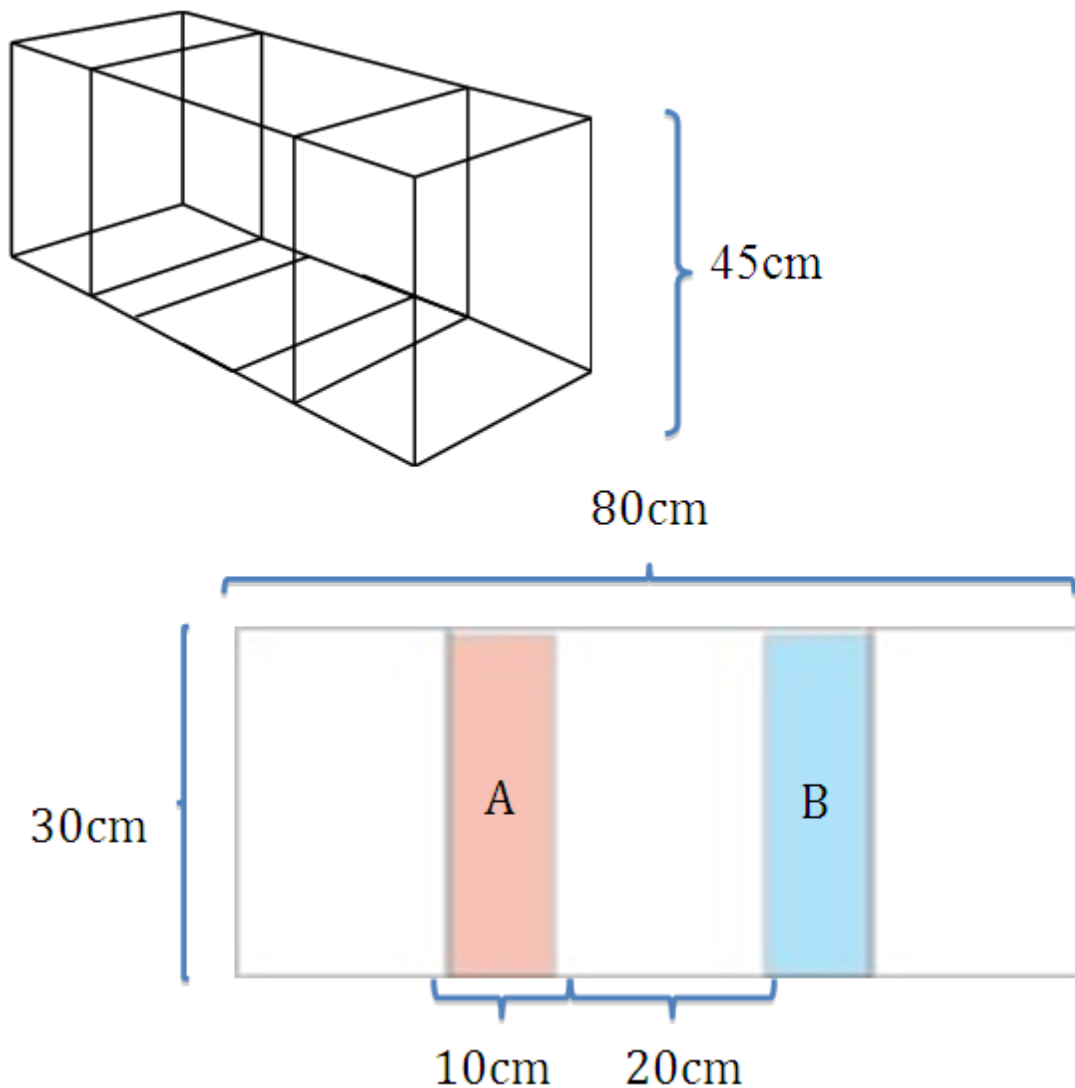
Se efectuó el registro EEG simultáneo de las 4 estructuras cerebrales mencionadas, para ello, cada rata madre fue colocada en una caja de registro específica y será conectada al polígrafo mediante un cable plano de 6 vías conectado a un polígrafo Grass modelo 7B que permitió filtrar y amplificar la señal que transmitida a un convertidor análogo- digital de 8 canales (modelo PCL-812), sirvió como interfase hacia una computadora en la cual se tendrán ya instalados los programas computacionales elaborados ex-profeso (Hernández-González, et al., 1997). Se hizo uso específico del programa CAPTUEST2 (Guevara, 2011) que grafica en tiempo real la señal, permitiéndonos capturar la señal EEG al oprimir un botón del teclado correspondiente del 1 al 8 (cada botón corresponde a una conducta especificada). Al presionar un número durante alguna condición, se capturó la actividad EEG a tiempo continuo hasta oprimir otro número para dar lugar a la captura de señal EEG de otra condición. La captura termina al oprimir la tecla 9. Cada segmento tuvo una duración de 2 segundos y una resolución de 1024 puntos escalares a una frecuencia de muestreo de 512 Hz.

Los registros electroencefalográficos se hicieron en una caja especialmente diseñada para permitir a la rata la exposición a todos los estímulos sensoriales provenientes de otras ratas colocadas en los compartimientos adyacentes (con excepción del tacto y por ende la interacción física). La caja de registro de acrílico transparente consta de 3 compartimientos separados cada uno por una lámina divisoria de acrílico transparente perforado que permite a la rata hembra escuchar, oler y ver a través de la lámina, pero no atravesarla. La caja es de 80 cm de largo, 30 cm de ancho y 45 cm de alto. Los compartimientos de los extremos son de 20 cm cada uno mientras que el compartimiento central es de 40 cm; este último está delimitado por dos muros removibles de acrílico para señalar el inicio del registro desde el compartimiento central. Por la

cara inferior de la caja debajo de los muros quedó marcada esta separación con líneas visibles, delimitando un área central de 20 cm y dos áreas próximas a los compartimientos de los extremos de 10 cm cada una (Figuras 8 y 9).



*Figura. 8.* Fotografía de la caja de acrílico y cristal especialmente diseñada para evaluar la motivación incentiva en la rata madre lactante.



*Figura 9. Esquema de la caja de acrílico y cristal especialmente diseñada para evaluar la motivación incentiva en la rata madre lactante.*

El día del parto las ratas madre fueron sometidas a monitoreo para confirmar el establecimiento del estro postparto de la siguiente manera: después de un aproximado de 6 horas después de la hora estimada del parto, la rata hembra fue colocada en una caja de registro de conducta sexual cada dos horas con un macho experto durante un periodo de 15 minutos o hasta conseguir una



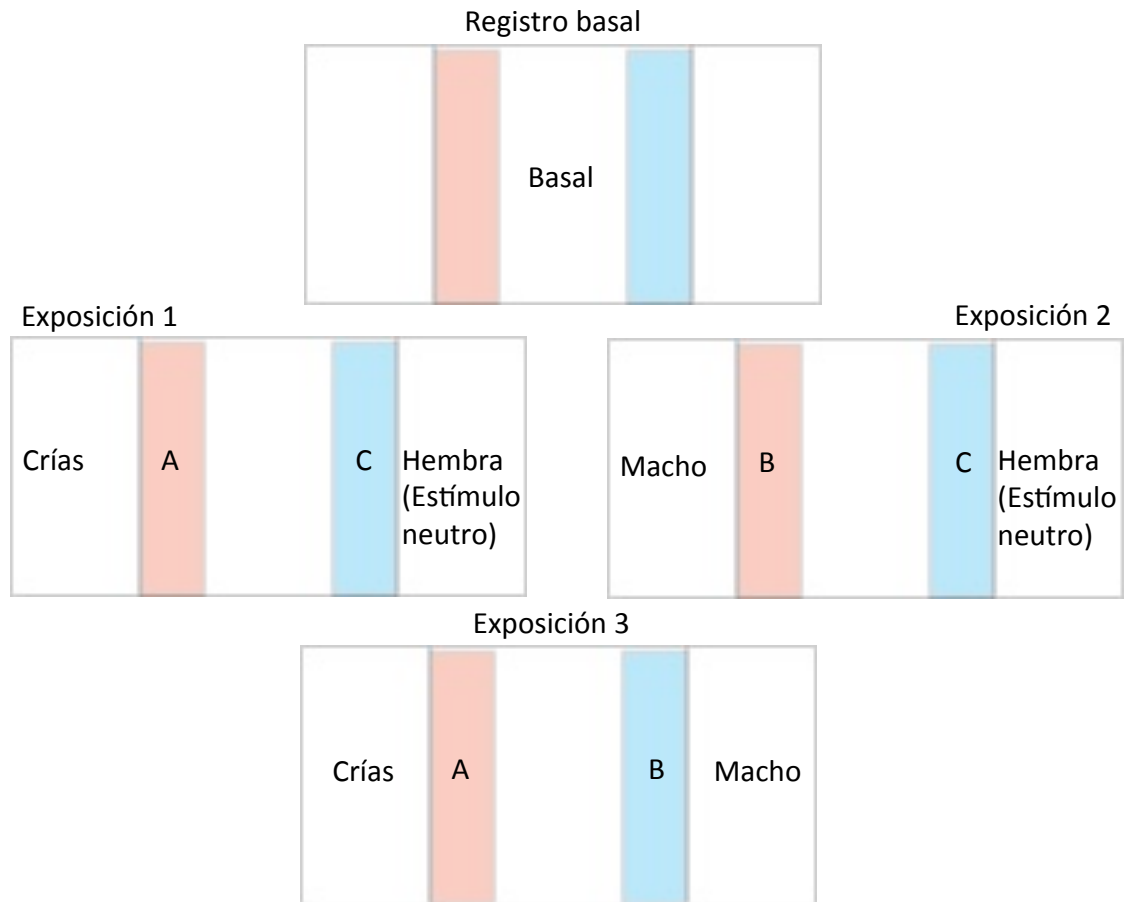
intromisión. En el caso de no presentarse la conducta al término de 14 horas se registrará de nuevo la rata por una última vez al cumplirse las 24 horas posteriores al parto estimado.

Cada rata fue sometida a dos registros EEG, el primero durante el estro postparto y el segundo 24 horas después, manteniendo este orden para prevenir la no aparición del estro postparto durante el manejo del animal.

Los días de registro las ratas madres junto con sus crías fueron llevadas al cuarto de registro donde permanecieron en su caja-habitación por al menos media hora. Después de ello, la rata madre fue colocada en el compartimiento central de la caja de registro donde se restringió su exploración más allá de este espacio por medio de dos muros corredizos. Inmediatamente después inició propiamente el registro retirando los muros, lo que le permitió a la rata la exploración total del compartimiento central y simultáneamente se registró la actividad EEG durante la conducta de vigilia-quieto (registro basal, BL) hasta capturar 60 segmentos. Una vez más se colocaron los muros para delimitar nuevamente el compartimiento central de arranque para cada registro con la rata dentro, inmediatamente después, se colocaron simultáneamente, en una primera exposición, cinco de sus crías en uno de los compartimientos laterales y una hembra en el otro (como estímulo neutro), en una segunda exposición, un macho en un compartimiento y una hembra en el otro. Y finalmente en una tercera exposición, se colocaron cinco crías y un macho en cada uno de los compartimientos laterales (ver Figura 10). En cada exposición se registró a la rata cuando se encontró en el compartimiento central, en el área adyacente a la pared divisoria del estímulo durante la conducta exploratoria de olfateo o en conducta de vigilia-quieto mediante el programa de captura CAPTUEST 2 previamente descrito, clasificando las conductas por medio de los botones del 1 al 8.

Cabe señalar que cada rata pasó por las tres combinaciones posibles de estímulos de manera contrabalanceada. Se capturaron 60 segmentos de actividad EEG en todas estas condiciones dejando un tiempo de 5 minutos entre cada registro, tiempo durante el cual se limpió con alcohol al 10% los compartimentos laterales para garantizar la independencia a las exposiciones.

Como se mencionó anteriormente, cada rata fue sometida a dos registros electroencefalográficos, correspondientes a los periodos de estro posparto (9-14 horas después del parto) y diestro posparto (24 horas después del primer registro). También en forma contrabalanceada, al término del registro de estro posparto se expuso a la hembra con un macho sexualmente experto para confirmar el periodo de estro post-parto durante todo el procedimiento. Al terminar todos los registros y procedimientos, las ratas fueron sacrificadas y se procedió a hacer la determinación histológica de localización de electrodos (en las Figuras 11 y 12 se expone un diagrama de flujo donde se esquematiza el diseño experimental).



*Figura. 10. Diagrama donde se representan las exposiciones a los diferentes estímulos.*

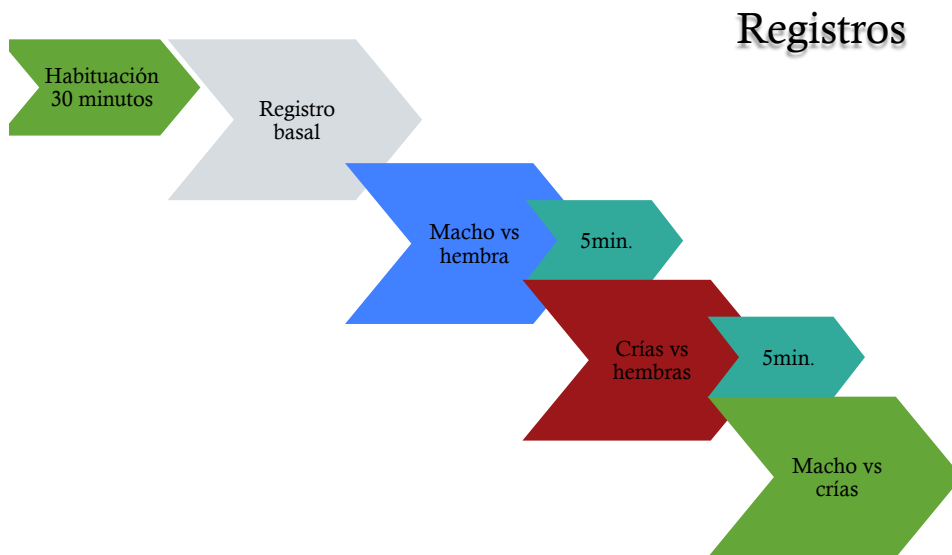
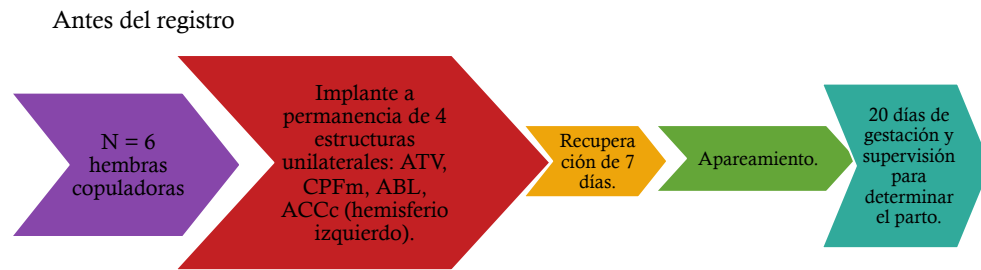


Figura. 11 y 12. Diagrama de flujo donde se representa el diseño experimental.

### **Análisis electroencefalográfico**

Sólo se incluyó en el análisis la actividad EEG de aquellas ratas cuyos segmentos de actividad EEG no presentaron artefactos por ruido o movimiento. Mediante un programa elaborado *ex-profeso*, se aplicó la Transformada Rápida de Fourier para calcular la potencia absoluta (PA) de las diferentes bandas EEG registradas (4-7, 8-13 y 14-30 Hz) y se calculó la correlación EEG intrahemisférica entre cada par de estructuras cerebrales mediante el coeficiente de correlación producto/momento de Pearson. Se compararon los valores de correlación de todas las bandas de frecuencia en las tres condiciones de interés (críos/neutro, macho/neutro, críos/macho) en cada condición (estro postparto y diestro postparto).

### **Análisis histológico**

La localización de la punta de electrodos en las estructuras cerebrales de interés se verificó de la siguiente manera. Cada sujeto recibió una dosis letal de pentobarbital y se perfundió por vía intracardiaca con una solución de formalina al 10%. Veinticuatro horas más tarde se extrajeron los cerebros y permanecieron al menos por 40 horas en la misma solución. Posteriormente se sumergieron en parafina y se hicieron los cortes coronales de 50  $\mu\text{m}$  de grosor en un microtomo. Los cortes se colocaron en portaobjetos y fueron teñidos con violeta de cresilo para la obtención de fotografías amplificadas y posterior comparación anatómica tomando como base el atlas de Paxinos y Watson (1997).

## **Análisis Estadístico**

El análisis estadístico se limitó a hacer las comparaciones de correlación entre las diferentes estructuras sólo en tres condiciones de interés: Críos/neutro, macho/hembra y críos/macho. Los datos de correlación EEG de cada banda fueron sometidos a un análisis ANDEVA bajo un modelo experimental de dos factores en bloques completos correlacionados, donde se compararon cada una de las 4 condiciones (basal y los tres estímulos), por los dos periodos después del parto correspondientes a: alrededor de 6 a 14 horas (estro postparto) y 24 horas después del primer registro (diestro postparto) (Cuadro 1).

CUADRO 1. Diseño experimental de comparaciones estadísticas.

		B			
		Fase	Basal	C vs H	H vs C
A	Die pp	A1B1	A1B2	A1B3	
	Est pp	A2B1	A2B2	A2B3	

		B			
		Fase	Basal	C vs M	M vs C
A	Die pp	A1B1	A1B2	A1B3	
	Est pp	A2B1	A2B2	A2B3	

		B			
		Fase	Basal	M vs H	H vs M
A	Die pp	A1B1	A1B2	A1B3	
	Est pp	A2B1	A2B2	A2B3	

## RESULTADOS

### Histológicos

Sólo en 6 ratas macho fue adecuada la localización unilateral (en el hemisferio izquierdo) de la punta de los electrodos en el área PrL de la CPF entre +3.17 mm y +3.90 por delante de bregma, a una profundidad de -3.8 mm ( $\pm 2$  mm) por debajo del cráneo, y a +0.5 mm ( $\pm 2$  mm) de la línea media; en la corteza del ACC entre 2.17 mm y .80 mm desde bregma, a una profundidad de -5.0mm desde el cráneo ( $\pm 2$  mm), y a +0.5 mm ( $\pm 2$  mm) de la línea media; en la ABL entre -2.56 y -2.90 mm desde bregma, a una profundidad de -8.4 mm ( $\pm 2$  mm) desde el cráneo, y a +4.5mm ( $\pm 1$  mm) desde la línea media y en el ATV entre -6.04 y -6.20 mm desde bregma, a una profundidad de -8.4 mm ( $\pm 1$  mm) desde el cráneo, y a +0.5 mm ( $\pm 1$  mm) desde la línea media, según el atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1997) (Figura 13).



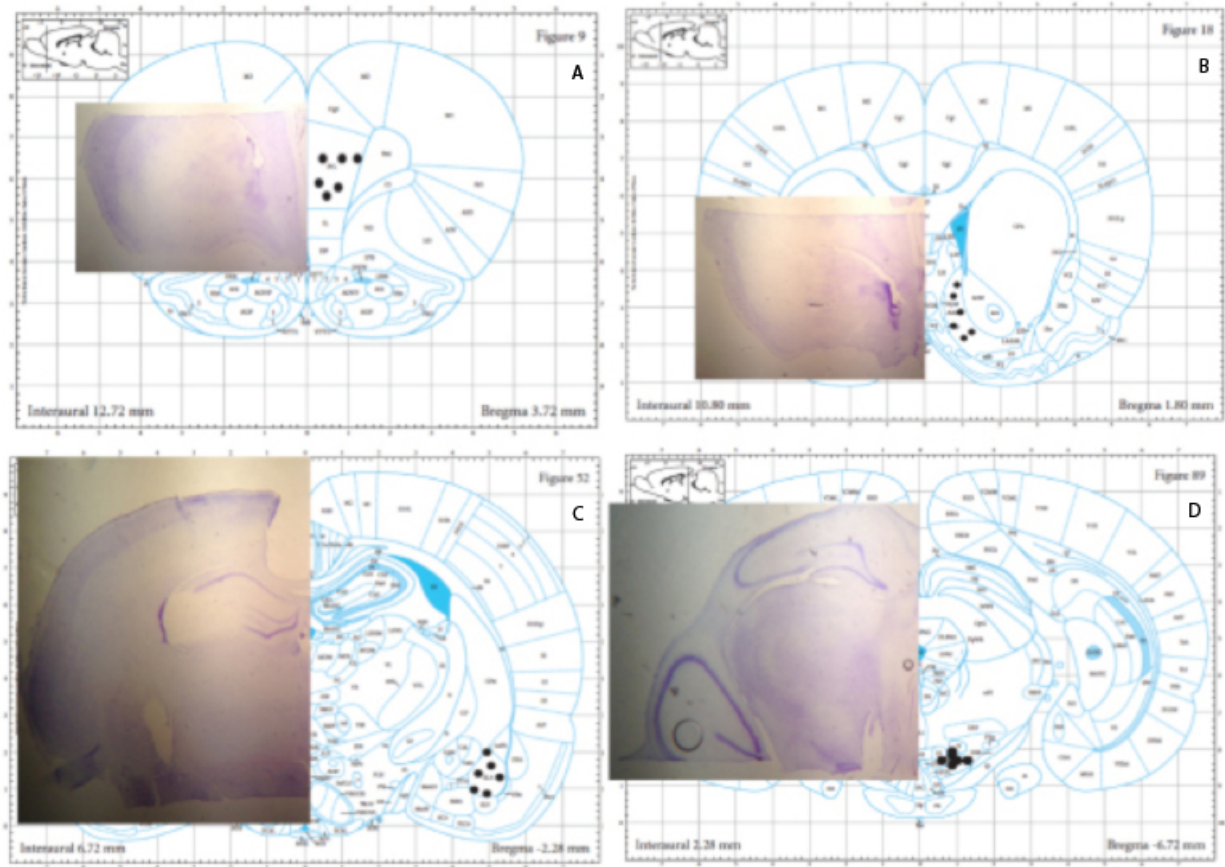


Figura 13. Esquemas y fotografías de cortes histológicos donde se muestran los lugares en que se localizaron las puntas de los electrodos en las estructuras correspondientes. A) corteza prefrontal, B) núcleo accumbens, C) amígdala, D) área tegmental ventral.

### Electroencefalográficos

En la Figura 14 se muestra la forma en que serán presentados los resultados de correlación entre las diferentes estructuras cerebrales registradas. Cada estructura analizada es representada por un círculo con la abreviatura correspondiente. Las líneas que unen a los círculos ilustran el grado de sincronización EEG entre cada estructura. Un aumento significativo de la correlación es indicada por una línea roja continua, un decremento de la correlación es indicado por una línea roja discontinua, no diferencias son indicadas por líneas grises.

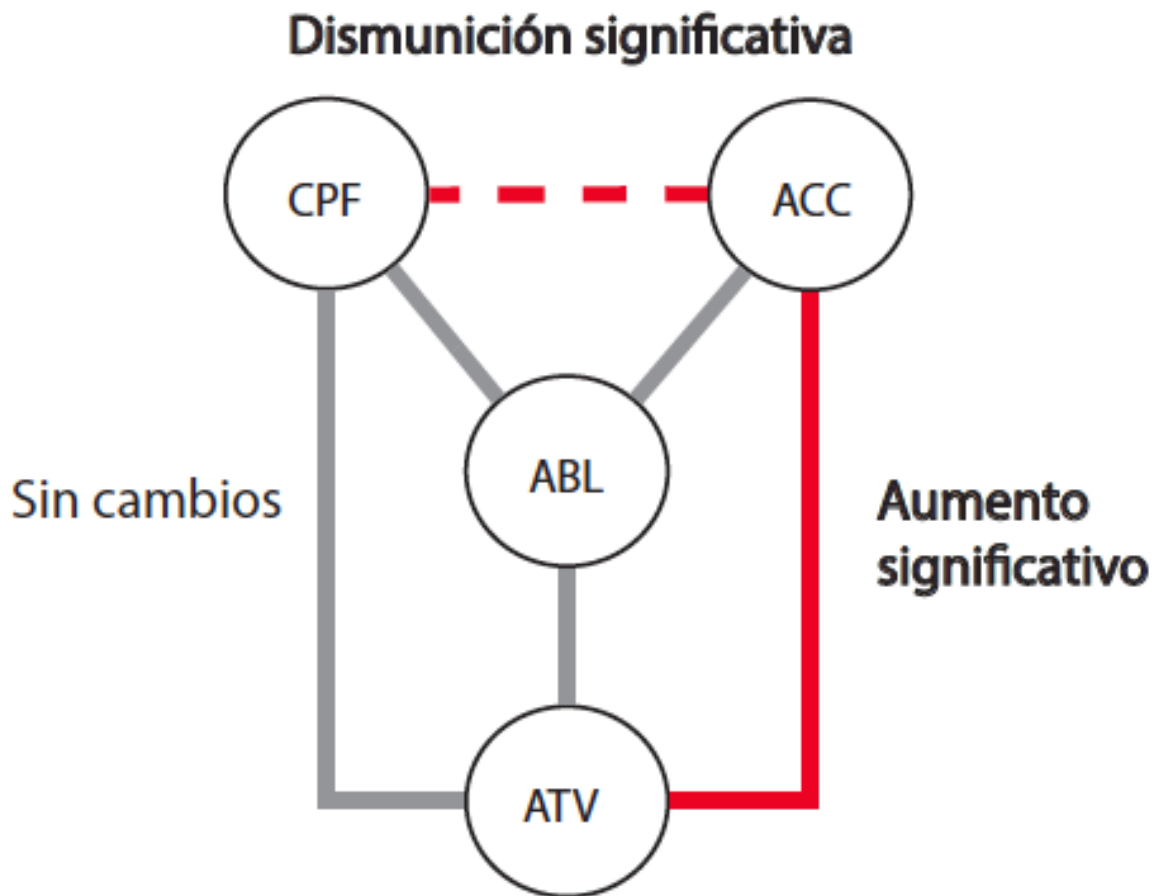


Figura 14. Esquema que muestra la forma en que serán presentados los resultados de correlación entre las diferentes estructuras cerebrales registradas: registradas CPF; corteza prefrontal, ACC; núcleo accumbens, ABL; amígdala basolateral, ATV; área tegmental ventral.

El análisis de la correlación intrahemisférica entre las diferentes estructuras cerebrales registradas, mostró que *durante el estro postparto*, sólo en la condición crío contra neutro, el grado de sincronización entre la CPF y ABL ( $t = 3.773$ ;  $p = 0.01298$ ), Acc y ABL ( $t = 6.816$ ;  $p = 0.00104$ ) ATV y ABL ( $t = 3.315$ ;  $p = 0.02112$ ) así como Acc y ATV ( $t = 6.816$ ;  $p = 0.00104$ )

presentó un aumento significativo en la banda de 8-13 Hz mientras la hembra estuvo cerca de los críos, es decir, durante la motivación maternal incentiva. En la banda de 14-30 Hz se observó también una mayor correlación entre la CPF y ABL ( $t = 2.575$ ;  $p = 0.04971$ ) en la misma condición de crío/neutro (Figura 15 A).

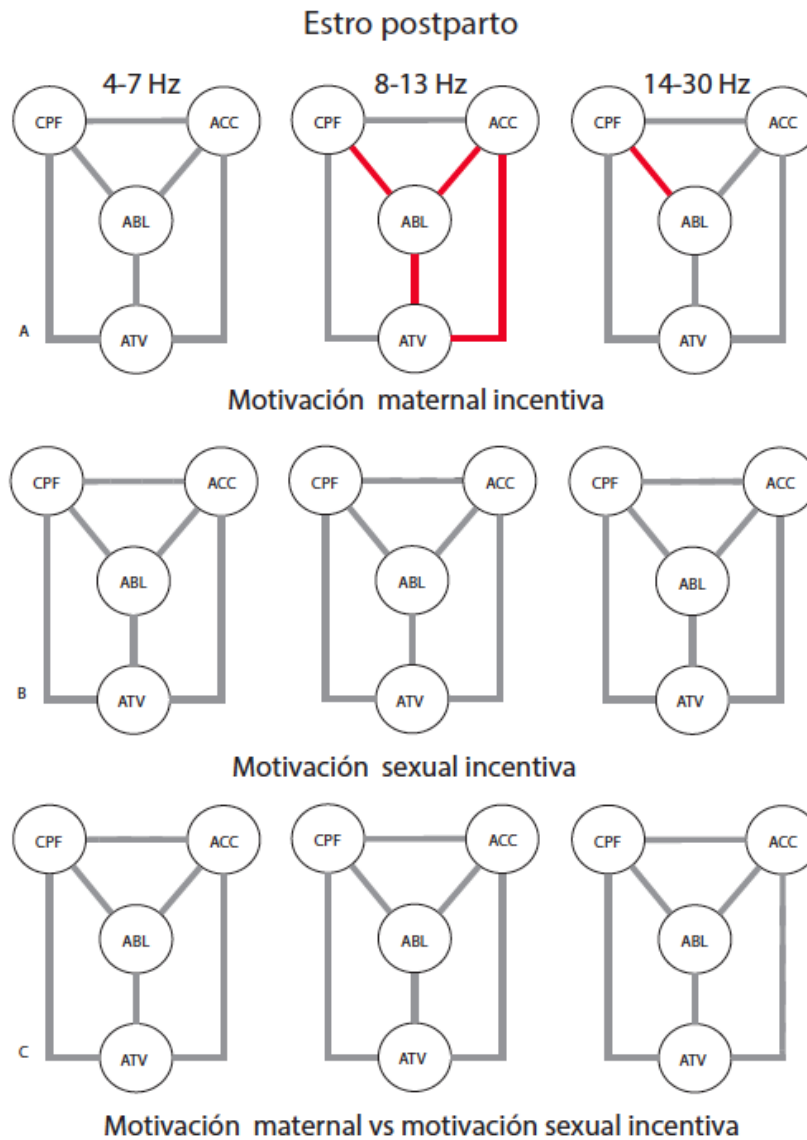


Figura 15. Esquema de resultados de la correlación EEG durante el estro postparto en las diferentes condiciones de las estructuras registradas CPF; corteza prefrontal, ACC; núcleo accumbens, ABL; amígdala basolateral, ATV; área tegmental ventral, en las bandas consideradas.

No se presentaron diferencias significativas de correlación entre estructuras en ninguna de las otras dos condiciones (macho-neutro y crías-macho).

*En el diestro postparto*, el grado de sincronización entre las estructuras presentó cambios característicos en dos de las condiciones registradas. En la condición macho-neutro ( $t = 3.237$ ;  $p = 0.02304$ ), hubo un aumento de la correlación entre la CPF-ATV en la banda de 8-13 Hz mientras la hembra estuvo cerca del macho (Figura 16 B), en tanto que en la condición críos-macho, se presentó un importante decremento de la correlación entre la ABL-ATV ( $t = -4.557$ ;  $p = 0.00607$ ) en la banda de 8-13 Hz mientras la hembra estuvo cerca de las crías (Figura 16 C).

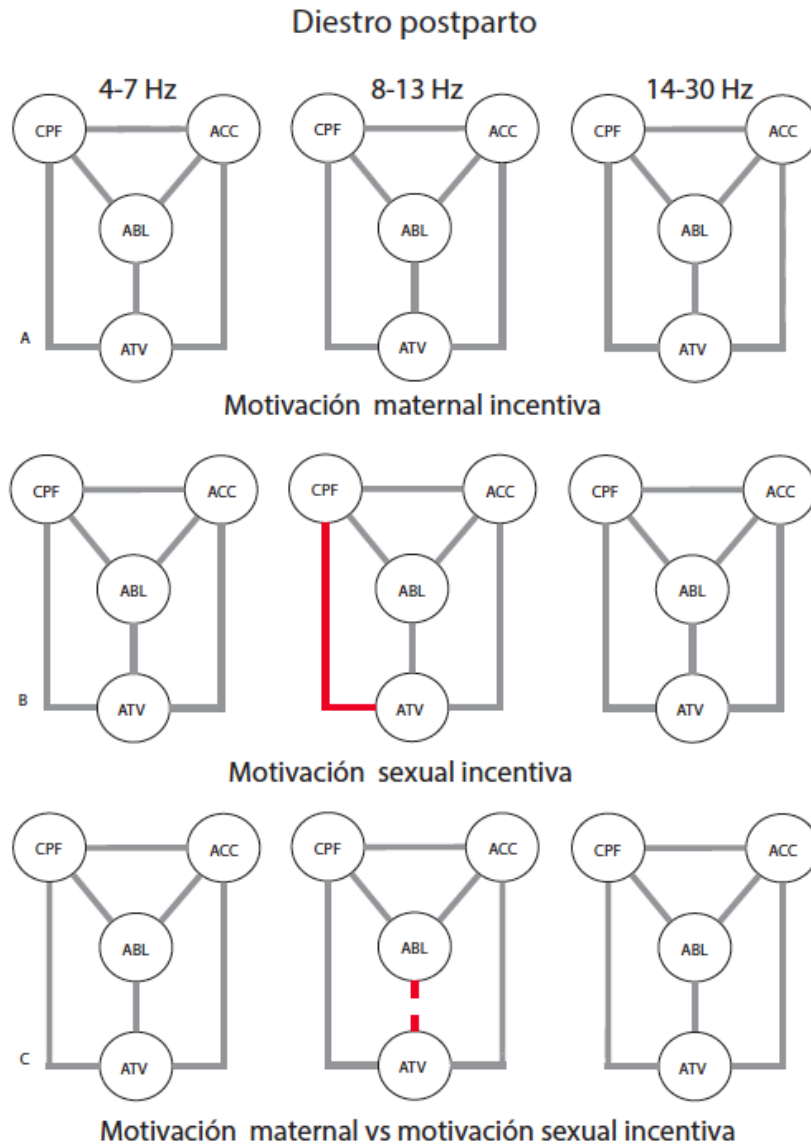


Figura 16. Esquema de resultados de la correlación EEG durante el diestro postparto en las diferentes condiciones de las estructuras registradas CPF; corteza prefrontal, ACC; núcleo accumbens, ABL; amígdala basolateral, ATV; área tegmental ventral, en las bandas consideradas.

## DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que mediante la técnica electroencefalográfica se caracterizó la sincronía funcional entre algunas de las estructuras que constituyen al sistema dopaminérgico mesolímbico durante el estro y diestro postparto de ratas madre, ante motivación sexual y maternal incentiva.

Se sabe que en diversas especies, incluyendo humanos, cuando la hembra está sexualmente activa (proestro-estro) el macho le resulta muy atractivo (Beach, 1976), pero en la etapa del postparto el macho pierde atraktividad e incluso puede resultar aversivo para la hembra (Ferreira y Hansen, 1986; Fleming, Ruble, Flett, y Shaul, 1988). Sin embargo, existen reportes en donde se ha mostrado que durante un muy breve periodo de tiempo (entre las 6 y 14 horas después del parto), denominado estro postparto, la conducta maternal y la conducta sexual no compiten, sino que se alternan rápidamente probablemente debido a una motivación ambivalente (Agrati, et al., 2011). Los resultados de este trabajo coinciden con lo reportado por otros autores (Hedricks y McClintock, 2010; Gilbert et al., 1980), ya que las ratas madre presentaron alrededor de las 6 a 12 horas postparto, conductas de receptividad y proceptividad muy evidentes las cuales permitieron demostrar la manifestación del estro postparto en todas las hembras que fueron incluidas en este estudio. En adición, se corroboró la expresión de conductas proceptivas típicas de la conducta sexual, como el orejeo y las carreras cortas aún en presencia de los críos, como fue reportado por Agrati y colaboradores (2011).

La visión clásica del inicio de la respuesta maternal en los mamíferos propone que el aumento de la sensibilidad a estímulos maternalmente relevantes resulta del incremento de la proporción estradiol-progesterona, así como del aumento en la secreción de oxitocina y prolactina durante el parto (Bridges, 1996). En este sentido como se mencionó antes, existen trabajos que sugieren que los perfiles hormonales característicos que se presentan al final de la

gestación, durante el parto y el inicio de la lactancia, se asemejan a los niveles hormonales que se presentan durante el periodo de proestro-estro (con excepción de la presencia de prolactina) (Bridges, 1985). Tales cambios hormonales producen la activación de receptores a hormonas en el septum lateral, el APOm y núcleo del lecho ventral de la estría terminalis, estructuras que activan el sistema mesolímbico a través del ATV (Numan y Stolzenberg, 2009). Tal activación junto con la reducción de la inhibición tónica por medio de la activación de receptores opioides que las neuronas GABAérgicas de la cola del ATV ejercen sobre las neuronas de proyección dopaminérgica del ATV, se traduce en una activación del sistema ascendente dopaminérgico y probablemente manifestación de la conducta maternal apetitiva (Klitenick, et al., 1992; Margolis, et al., 2012; Kauffling, et al., 2009).

La conducta sexual femenina, al igual que la maternal, está mediada por la expresión y unión de receptores a estrógenos en el hipotálamo anterior para la desinhibición del reflejo de lordosis y en el APOm para la activación del sistema mesolímbico (Pfaff et al., 2006). En trabajos anteriores se ha sugerido que la habilidad de la rata durante el estro postparto de coexpresar la conducta maternal y sexual, así como la agresión maternal, revela la magnitud de estas motivaciones y posiblemente un sustrato biológico común, en el que los niveles de las hormonas progesterona y estradiol mantienen un perfil similar alrededor del momento del parto con el mostrado durante el proestro-estro de la rata (cuando expresa la conducta sexual). Con base en lo anterior, se ha sugerido que probablemente el sistema mesolímbico sea activado de una manera similar en ambas condiciones, en especial en las etapas más tempranas de la lactancia cuando se sugiere que el papel inhibitorio de la conducta sexual por parte de la hormona prolactina aún no se ha hecho presente y por ende se facilite la expresión de la conducta sexual a la par de la conducta maternal (Hedricks y McClintock, 2010; Gilbert, et al., 1980).

La caja de registro que fue diseñada expresamente para este experimento, permitió registrar adecuadamente la actividad EEG mientras la hembra estuvo cerca de las crías, cerca del macho o durante la exposición simultánea de ambos estímulos, de tal forma que pudimos capturar segmentos EEG durante la motivación sexual y maternal incentiva.

Los resultados del presente estudio muestran que durante el estro postparto (que generalmente se presentó entre las primeras 6-14 horas inmediatas al parto), el grado de acoplamiento funcional entre algunas de las estructuras del sistema mesolímbico (CPF-ABL, ATV-ABL, ACC-ABL y ACC-ATV) aumentó durante la motivación maternal incentiva (ante la presencia de crías) en tanto que durante el diestro postparto (24 horas después del parto) aumentó la correlación ante la presencia de un macho sólo entre CPF-ATV y disminuyó la correlación durante la exposición simultánea del macho y la motivación maternal incentiva (ante crías) cuando se aproximaba a los críos, sólo entre ABL-ATV.

Como fue mencionado en los antecedentes, existe evidencia de que el sistema mesolímbico ejerce un control modulador sobre los aspectos motivacionales apetitivos de la conducta sexual y maternal en roedores y primates (Fleming, et al., 1994, Kondo 1997 y Sachs et al., 1994). Como resultado de trabajos donde se han empleado diferentes técnicas de estudio como la iontoforesis, extracción-cuantificación de neurotransmisores y técnicas inmuno histoquímicas se ha podido determinar la conectividad en gran parte del circuito. La ABL envía proyecciones activadoras glutamatérgicas hacia el ACC y la CPF, así como conexiones tanto excitadoras glutamatérgicas como inhibitoras GABAérgicas al ATV. El ATV a su vez proyecta conexiones dopaminérgicas a la CPF, ABL y ACC que modulan la respuesta de estas estructuras ante la activación mediada por el sistema límbico (Goto, 2005). A su vez la CPF modula la entrada del sistema límbico sobre el ACC tanto directa como indirectamente a través de la ABL por medio de diferentes sistemas de neurotransmisión (Yim y Mogenson, 1986 y 1989). Sin



embargo estas estructuras no trabajan de manera aislada dentro del sistema nervioso, sino que están embebidas dentro de un intrincado sistema de retroalimentación donde se concatenan dos sistemas de activación independientes: el “*sistema de arousal motivacional*” modulado por la actividad del sistema mesolímbico y la sincronización en el ritmo theta (que en la rata va de 4 a 12 Hz), y el “*sistema de arousal reticular*” activado ante las conductas consumatorias y regulado por los sistemas de neurotransmisión noradrenérgica, serotoninérgica y colinérgica, manifestados en la desincronización de la actividad EEG. Ambos sistemas han sido considerados antagonistas dada la abolición del ritmo theta ante la activación del arousal reticular (Routtenberg, 1968; Jacinto, et al., 2013).

En este estudio se encontró que los periodos de estro y diestro postparto presentaron un patrón de sincronía EEG característico entre las estructuras del sistema mesolímbico durante los estados de motivación sexual y maternal incentiva.

Durante el estro postparto y sólo durante la motivación maternal incentiva, las ratas madre se caracterizaron por mostrar una mayor correlación EEG en la banda de 8-13 Hz (rango de theta) entre la CPF, la ABL, el ATV y el ACC. Los cambios en la actividad de la banda de 8-13 Hz en ciertas áreas cerebrales en la rata, han sido implicados en estados motivados y en la ejecución de movimientos voluntarios (Mead y Vanderwolf, 1992; Kurtz y Adler, 1973). También, una mayor correlación EEG entre la CPF y la ABL en las bandas de 4-12 Hz en la rata, ha sido implicada en procesos de formación de memoria, atención a estímulos novedosos y aprendizaje en paradigmas recompensantes, además, se ha propuesto que la sincronización del circuito CPF-ABL-Hipocampo en estas bandas podría estar produciendo cambios plásticos que codifican la formación de memoria por asociación (Lesting, et al., 2013; Dejean, et al., 2011 y 2013), donde la dopamina desde el ATV parece funcionar como un modulador, regulando la potenciación a largo plazo (Onozawa, et al., 2011).

Con base en lo anterior, es probable que la mayor correlación o sincronía funcional entre estas estructuras y entre la ABL y el ACC en la banda de 8-13 Hz probablemente resulte de la activación del “*sistema de arousal motivacional*” propuesto por Routtenberg, en 1968, el cual es modulado por la actividad del sistema mesolímbico y la sincronización en el ritmo theta. Esta actividad EEG en el rango de theta prevalece en procesos de aprendizaje, predicción de recompensa y monitoreo de conducta, donde la participación e influencia de la CPF sobre la ABL modifica la comunicación que mantiene con el ACC, según lo reportado por Cardinal y colaboradores (2003) en un modelo de motivación y emoción.

La interacción funcional entre la ABL y el ATV se ha relacionado con la formación de la memoria emocional (Pinard, et al., 2008); dichas estructuras, en conjunto con el ACC conforman un circuito fundamental para la formación de la memoria emocional y la asignación del valor incentivo de los estímulos procesados en el sistema límbico (Nazari-Serenjeh, y Rezayof, 2012; Ikemoto, 2010; Wolf, et al., 2009). Aunado a esto, reciente evidencia sugiere que la activación del sistema mesolímbico por el ATV y la relación que mantiene el ACC con el septum son parte de la circuitería cuya relación funcional mantiene el ritmo theta hipocampal que ha sido implicado en numerosos procesos motivacionales, entre ellos la conducta maternal y sexual (Orzeł-Gryglewska, et al., 2013). Por tanto, es probable que las ratas en estro postparto requieran de una mayor sincronización EEG entre las estructuras del sistema mesolímbico para procesar y responder adecuadamente a los estímulos novedosos que son emitidos por los críos en esa etapa crítica de corta duración que aparece pocas horas después del parto (durante la motivación maternal incentiva).

También durante el estro postparto, etapa en la que la hembra apenas se está familiarizando con los estímulos de los críos, se encontró un incremento de la correlación EEG

entre la CPF y la ABL pero en las bandas rápidas de 14 a 30 Hz. La prevalencia de estas frecuencias rápidas se ha asociado con situaciones conductuales de alerta incrementada (Murthy y Fetz, 1992) o como respuestas a estímulos sensoriales relevantes tal que estas frecuencias han sido consideradas como un índice de activación general en animales y humanos (Coull, J. T., 1998). Por tanto, es probable que esta mayor correlación de frecuencias rápidas entre la CPF y la ABL se asocie con la mayor atención/activación ante los estímulos del crío, así como con los procesos de extinción de las respuestas por aversión que las hembras no madres presentan ante críos (Jacinto, et al., 2013).

A manera de síntesis, dada la relación que tiene la ABL con la memoria emocional y la plasticidad del circuito y el hecho de que las diferencias significativas en el acoplamiento funcional del circuito parecieran involucrar mayormente la participación de esta estructura durante la motivación maternal incentiva de manera exclusiva en las etapas tempranas de la lactancia, es probable que el aumento de la correlación entre estas estructuras mesolímbicas sean un requisito para la correcta expresión de la conducta maternal y esté ligado, como se mencionó antes, a cambios plásticos en el sistema mediados por la habituación a la respuesta sensorial y modulados probablemente por el efecto de las hormonas E, P y PRL sobre el sistema límbico.

De manera muy interesante, se encontró que durante el estro postparto la rata madre no presentó cambios característicos en el grado de correlación EEG durante la motivación sexual incentiva probablemente debido a la mayor relevancia que tomaron los estímulos de los críos como causa original del aumento en el arousal motivacional maternal. Otra posible explicación es que para la rata, que es sexualmente experta, la presencia del macho y por ende los estímulos relacionados con el no le resultaron “novedosos” ni aversivos. Así, es probable que la homogeneidad de sincronía entre las estructuras mesolímbicas ante la cercanía del macho

probablemente se asocie con el procesamiento de estímulos sexuales que le resultan familiares y por ende, la hembra es capaz de experimentar motivación sexual. Esto puede ser apoyado por la propuesta de que la influencia hormonal de la progesterona y estradiol sobre las estructuras del sistema mesolímbico es capaz de inducir una motivación ambivalente, que como se ha discutido anteriormente probablemente induce cambios plásticos que le permiten a la hembra en el postparto responder a los estímulos de los críos y de los machos de manera simultánea sin que la presencia de uno interfiera con el otro, es decir, no son mutuamente excluyentes (Agrati y cols., 2011).

Un patrón de correlación EEG muy diferente fue observado en las ratas madre durante el diestro postparto (al menos 24 horas después de haberse presentado el estro postparto). En esta condición de hermetismo copulatorio, en que la rata madre muestra un evidente rechazo a las invitaciones sexuales del macho, el acoplamiento funcional de las estructuras mesolímbicas no mostró diferencias durante la motivación maternal incentiva (ante los críos). Es probable que esta homogeneidad en la sincronía EEG represente un estado diferente de sensibilidad a los estímulos maternalmente relevantes que pudiera estar asociado con la sensibilización del sistema, principalmente entre la ABL y la CPF que han sido implicadas de manera importante en la formación del aprendizaje maternal y la organización temporal de la conducta maternal a través de sus conexiones con el APOm y con el ATV para influir en el procesamiento de información llevado a cabo por el APOm, ATV, ACC y núcleo ventral (Bosch y Neumann, 2012; Wartella et al., 2003). Así, es probable que durante el diestro postparto ya esté instalada la familiarización a los estímulos de los críos y/o aprendizaje que la nueva madre tuvo que experimentar en las primeras horas postparto. Esta sugerencia es sustentada por la propuesta de otros autores (Olazábal, et al., 2013) quienes han descrito que la familiarización y aprendizaje maternal

requiere de la habituación gradual del circuito neural de tal forma que durante la lactancia se mantenga la conducta maternal, y después con el tiempo, cese la respuesta maternal por parte de la madre y ocurra el eventual destete de la camada.

Esta posible instalación de la respuesta materna manifestada por la falta de diferencias entre la sincronía electroencefalográfica de las estructuras mesolímbicas durante el diestro postparto, se asoció a su vez con un procesamiento distinto ante la proximidad del macho. Precisamente en esta etapa postparto la hembra carece de motivación sexual incentiva e incluso muestra altos niveles de agresión maternal (Hedricks y McClintock, 2010; Gilbert et al., 1980). Que resulta de la inhibición creciente de la PRL sobre la expresión de la conducta sexual (Numan et al., 2006). En esta etapa y sólo cuando estuvieron cerca del macho, las hembras presentaron un alto grado de sincronización o acoplamiento funcional entre la CPF y el ATV en la banda de 8-13 Hz. Tanto la CPF como la ABL han sido implicadas en la modulación de la agresión maternal (Lonstein y Gammie, 2002), por tanto, es probable que esta mayor sincronía EEG entre ambas estructuras se asocie con un estado de rechazo o bien, con el procesamiento de los estímulos del macho como una amenaza o intrusión del macho al territorio de la hembra.

Otro resultado interesante fue que cuando las ratas estuvieron sometidas a la presencia simultánea de críos y machos, sólo cuando estuvieron cerca de los críos, presentaron una menor correlación entre la ABL y el ATV en la banda de 8-13 Hz. Esto sugiere que ante la presencia de machos las hembras pueden tener una mayor sincronía entre estas estructuras, las cuales se ha sugerido son importantes para la producción de la agresión maternal (Lonstein y Gammie, 2002). Entonces, es probable que la falta de correlación entre estas estructuras sea necesaria para inhibir la agresión maternal cuando las hembras están cerca de los críos.

La agresión maternal a diferencia de la agresión defensiva es considerada también una

conducta motivada apetitiva, durante las cuales como se ha mencionado anteriormente, está implicado el ritmo theta electroencefalográfico (Nerad, y McNaughton, 2006). Durante la agresión maternal hacia el macho la hembra debe mostrar una activación periférica que la prepara para la respuesta de huida o pelea mediada por la activación del eje hipotalámico y del “*sistema de activación o arousal reticular*” en especial del sistema noradrenérgico, mismo que se ha demostrado interrumpe el ritmo theta (Vinogradova, 1995). Así, es probable que esta falta de sincronización encontrada durante la exposición simultanea del macho con los críos en la banda de 8-13 Hz entre la ABL y el ATV pudiera asociarse con la inhibición de la respuesta de agresión maternal, ya que esta misma debe ser suprimida cuando la hembra se encuentra cerca del nido como un mecanismo que impide el canibalismo de la camada.

## CONCLUSIONES

- En este trabajo se logró replicar con éxito la ocurrencia del estro postparto, mismo que se encontró, en concordancia con trabajos anteriores, entre las 6 y 12 horas después del parto.
- Las ratas en estro postparto durante la motivación maternal incentiva presentaron una mayor sincronía entre las estructuras del sistema mesolímbico principalmente en el rango de theta la cual pudiera asociarse a la sensibilización del sistema para el adecuado procesamiento de los estímulos maternalmente relevantes que en esa etapa temprana de la lactancia aún le resultan novedosos a la madre.
- Durante el diestro postparto ya no hubo cambios en la sincronización de las estructuras mesolímbicas durante la motivación maternal incentiva probablemente debido a que en esa etapa ya está instalada la conducta maternal, tal vez indicando la familiaridad con los estímulos de la cría.
- Cuando las ratas en diestro postparto estuvieron cerca del macho presentaron una mayor correlación EEG en la banda de 8-13 Hz entre la CPF y el ATV. Ya que estas estructuras modulan la expresión de la agresión maternal, es probable que esta mayor sincronía EEG entre ambas estructuras se asocie con un estado de rechazo o bien, con el procesamiento de los estímulos del macho como una amenaza o intrusión del macho al territorio de la hembra.
- Las ratas en diestro postparto ante la exposición simultánea de los estímulos maternal y sexualmente relevantes presentaron, sólo cuando estuvieron cerca de los críos, una menor correlación EEG entre ABL y ATV en la banda de 8-13 Hz, lo cual probablemente se asocie con la inhibición de la agresión maternal hacia los críos.

## REFERENCIAS

- Agrati, D., Fernández-Guasti, A., & Ferreira, A. (2008). The reproductive stage and experience of sexually receptive mothers alter their preference for pups or males. *Behavioral neuroscience*, 122(5).
- Agrati, D., Zuluaga, M. J., Fernández-Guasti, a, Meikle, a, & Ferreira, a. (2008). Maternal condition reduces fear behaviors but not the endocrine response to an emotional threat in virgin female rats. *Hormones and behavior*, 53(1), 232–40.
- Amaral, D. G. (2006). The Amygdala, Social Behavior, and Danger Detection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1000 (1), 337-347.
- Baldo, B. a, Daniel, R. a, Berridge, C. W., & Kelley, A. E. (2003). Overlapping distributions of orexin/hypocretin- and dopamine-beta-hydroxylase immunoreactive fibers in rat brain regions mediating arousal, motivation, and stress. *The Journal of comparative neurology*, 464(2), 220–37.
- Ball, G., & Balthazart, J. (2008). How useful is the appetitive and consummatory distinction for our understanding of the neuroendocrine control of sexual behavior? *Hormones and behavior*, 53(2), 1–9. doi:10.1016/j.yhbeh.2007.09.023.
- Beach, F. A., (1937). The neural basis of innate behavior, *Comparative psychology*. vol24(3).
- Beckstead, R. M., Domesick, V. B., & Nauta, W. J. H. (1979). *Research Reports*, 175, 191-217.
- Bosch, O.J., Neumann, I.D., 2012. Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: from central release to sites of action. *Horm. Behav.* 61 (3), 293–303.



- Brady, A. M., & O'Donnell, P. (2004). Dopaminergic modulation of prefrontal cortical input to nucleus accumbens neurons in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(5), 1040–9.
- Bridges, R.S., 1996. Biochemical basis of parental behavior in the rat. En: Rosenblatt, J.S., Snowdon, C.T. (Eds.), *Advance in the Study of Behavior*, vol. 25. Parental Care: Evolution, Mechanisms, and Adaptive Significance. Academic Press, pp. 215–242.
- Bridges, R.S., DiBiase, R., Loundes, D.D., Doherty, P.C., 1985. Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats. *Science* 227 (4688), 782–784.
- Bridges, R.S., Mann, P.E., Coppeta, J.S., 1999. Hypothalamic involvement in the regulation of maternal behavior in the rat: inhibitory roles for the ventromedial hypothalamus and the dorsal/anterior hypothalamic areas. *J. Neuroendocrinol.* 11, 259–266.
- Brog, J. S. Salyapongse A., Deutch A. Y., Zahm D. S. (1993). The patterns of afferent innervation of the core and shell in the accumbens part of the rat ventral striatum: immuno histochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. *Journal of Comparative Neurology*.
- Butcher, R. L., Collins, W. E., Fugo, N. W., & Virginia, W. (1973). Plasma Concentration of LH, FSH, Prolactin, Progesterone and Estradiol-17 / 3 Throughout the 4-Day Estrous Cycle of the Rat, 1–2.
- Cardinal, R. N., Parkinson, J. a, Hall, J., & Everitt, B. J. (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and bio behavioral reviews*, 26(3), 321-52.

- Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Hall, J., & Everitt, B. J. (2003). The contribution of the amygdala, nucleus accumbens, and prefrontal cortex to emotion and motivated behaviour. In International Congress Series (Vol. 1250, pp. 347-370). Elsevier.
- Carr, D. B., & Sesack, S. R. (2000). Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *The Journal of Neuroscience*, 20 (10), 3864-3873.
- Cervantes, M., Ruelas, R., & Alcala, V., (1992). EEG signs of “relaxation behavior” during breast-feeding in a nursing woman. *Archives of Medical Research. México. Vol- 23, No., 3 pp 123-127*
- Connor J. R & Harry N. D. (1980). Postpartum Estrus in Norway rats I Behavior. *Biology of reproduction.*, 994–999.
- Contreras M.C., Molina M., Saavedra M., Martínez-Mota L. (2000). Lateral septal neuronal firing rate increases during proestrus-estrus in the rat. *Physiology and Behaviour*. 68:279-284.
- Cooper, D. C. (2002). The significance of action potential bursting in the brain reward circuit. *Neurochemistry international*, 41(5), 333–40.
- Corsi-Cabrera M., Juárez J., Ponce-de-León M., Ramos J., Velázquez P.N. (1992). EEG activity during estral cycle in the rat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.83:265-269.
- Corsi-Cabrera, M., Gonzalez-Rudo, y Molina, E. R. (1988) Correlación interhemisférica y acoplamiento cortical de la actividad eléctrica durante la vigilia y el sueño en la rata. *Rev. Mex. Psychol.* 5/ 15/ 21.

- Coull, J.T. (1998). Neural correlates of attention and arousal from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology, *Progress in Neurobiology*, Vol. 55, No. 4, pp. 343-361.
- Courtin, J., Bienvenu, T.C.M., Einarsson, E. Ö., & Herry, C. (2013). Medial prefrontal cortex neuronal circuits in fear behavior. *Neuroscience*.
- Dejean, C., Boraud, T., & Le Moine, C. (2013). Opiate dependence induces network state shifts in the limbic system. *Neurobiology of disease*, 59, 220-229.
- DeLong, M. R. (2002). The Basal Ganglia. En Kandel, E.R. *Principles of Neural Science*, 4/e McGraw-Hill. New York United States of America.
- Detari, L., & Vanderwolf, C. H. (1987). Activity of identified cortically projecting and other basal forebrain neurones during large slow waves and cortical activation in anaesthetized rats. *Brain research*, 437(1), 1-8.
- Di Chiara, G., (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behavioral and Brain research*. Amsterdam. Dec 2; 137(1-2):75-114.
- Di Chiara, G., Loddo, P., & Tanda, G. (1999). Reciprocal changes in prefrontal and limbic dopamine responsiveness to aversive and rewarding stimuli after chronic mild stress: implications for the psychobiology of depression. *Biological psychiatry*, 46(12), 1624–33.
- Evarts, E. V., Kimura, M., & Wurtz, R. H. (1984). Behavioral correlates of activity in basal ganglia neurons, (November), 447-453.
- 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(1), 63–75.

- Fabre, M., Rolls, E. T., Ashton, J. P., & Williams, G. (1983). Activity of neurons in the ventral tegmental region of the behaving monkey *Behavioural brain research*, 9(2), 213-35.
- Febo, M., Felix-Ortiz, A. C., & Johnson, T. R. (2010). Inactivation or inhibition of neuronal activity in the medial prefrontal cortex largely reduces pup retrieval and grouping in maternal rats. *Brain research*, 1325, 77–88.
- Febo, M., Numan, M., & Ferris, C. F. (2005). Functional magnetic resonance imaging shows oxytocin activates brain regions associated with mother-pup bonding during suckling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(50), 11637–44.
- Fernández-Guasti, a, & Picazo, O. (1990). The actions of diazepam and serotonergic anxiolytics vary according to the gender and the estrous cycle phase. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 37(1), 77–81.
- Fernández-Guasti, A., & Rodríguez-Manzo, G. (2003). Pharmacological and physiological aspects of sexual exhaustion in male rats. *Scandinavian journal of psychology*, 44(3), 257–63.
- Ferreira, a, Hansen, S., Nielsen, M., Archer, T., & Minor, B. G. (1989). Behavior of mother rats in conflict tests sensitive to antianxiety agents. *Behavioral neuroscience*, 103(1), 193–201.
- Fleming A.S., Cheung U.S., Myhal N., Kessler Z. (1989). Effects of maternal hormones on “timidity” and attraction to pup-related odors in females. *Physiology and Behaviour*. 46: 449-453.

- Fleming, A. S., Korsmit, M., & Deller, M. (1994). Rat pups are potent reinforcers to the maternal animal: Effects of experience, parity, hormones, and dopamine function. *Psychobiology*.
- Fleming, A.S., Vaccarino, F., Luebke, C., 1980. Amygdaloid inhibition of maternal behavior in the nulliparous female rat. *Physiol. Behav.* 25, 731–743.
- Freeman, M. E. (2006). Neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. In Knobil., Neill's., 2006. *Physiology of reproduction*. Elsevier. P 2327-2367.
- Fuster J. M. (2008). *The prefrontal cortex*. Elsevier Academic Press. San Diego.
- Gallagher, M., & Chiba, A. (1996). The amygdala and emotion. *Current opinion in neurobiology*, 6(2), 221-7.
- Garduño-Gutiérrez, R., León-Olea, M., & Rodríguez-Manzo, G. (2013). The mesolimbic system participates in the naltrexone-induced reversal of sexual exhaustion: Opposite effects of intra-VTA naltrexone administration on copulation of sexually experienced and sexually exhausted male rats. *Behavioural brain research*, 256, 64-71.
- Gilbert, A.N., Burgoon, D.A., Sullivan, K.A., & Adler, N. T. (1983). Mother-weanling interactions in Norway rats in the presence of a successive litter produced by postpartum mating. *Physiology & behavior*, 30(2), 267–71
- Gilbert, A.N. (1984). Postpartum and lactational estrus: a comparative analysis in rodentia. *Journal of comparative psychology* (Washington, D.C. 98(3), 232–45.
- Gilbert, A.N., Pelchat, R.J., & Adler, N.T. (1980). postpartum copulatory and maternal behaviour in norway rats under seminatural conditions. *Anim. Behav.*, 1980, 28, 989-995.

- Gilbert, A., Pelchat, R., & Adler, N. (1980). Postpartum Copulatory and Maternal Behaviour in Norway Rats Under Seminatural Conditions. *Animal behaviour*, (1978), 989–995.
- Ågmo, a. (1999). Sexual motivation--an inquiry into events determining the occurrence of sexual behavior. *Behavioral brain research*, 105(1), 129-50.
- González-Mariscal, G., Poindron, P., 2002. Parental care in mammals: immediate internal and sensory factors of control. In: Pfaff, D., Arnold, A., Etgen, A., Fahrbach, S., Rubin, R. (Eds.), *Hormones, Brain and Behavior*. Academic Press, San Diego, pp. 215–298.
- Graybiel, A. M. (1997). The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophrenia bulletin*, 23(3), 459-69.
- Graybiel, A. M. (2000). The basal ganglia. *Current Biology Vol 10 No 14*.
- Grindel, O. M. (1982). Optimal level of EEG coherence and its role in evaluation. *Sciences-New York*, 30(I), 199–206.
- Gruber A.J., Hussain R.J., O'Donnell P. (2009). The nucleus accumbens: A switchboard for goal-Directed behaviors. *PLoS ONE 4(4): e5062*.
- Guevara, M.A., & Corsi-Cabrera, M. (1996). EEG coherence or EEG correlation? *International Journal of Psychophysiology*, 23(3), 145–153
- Guevara, M.A., Ramos-Loyo J., Corsi-Cabrera, M. (1997). A un método practico para el espectro de correlación entre señales electroencefalográficas para evaluar relaciones funcionales entre áreas cerebrales. *Rev. Mex. Psychol.* 14/ 1, 5-12.
- Gutiérrez-Guzmán, B. E., Hernández-Pérez, J. J., González-Burgos, I., Feria-Velásco, A., Medina, R., Guevara, M.Á., López-Vázquez, M. Á., et al. (2011). Hippocampal serotonin depletion facilitates place learning concurrent with an increase in CA1

- high frequency theta activity expression in the rat. *European journal of pharmacology*, 652(1-3), 73–81.
- Heape, W. (1900). The “sexual season” of mammals and the relation of the “pro-estrus” to menstruation. *Quarterly Journal Microscopical Sciences*.44, 1–70.
- Hebb, D. O. (1955). Drives and the C.N.S.(conceptual nervous system). *Psychological Review*, 62, 243-254.
- Hedricks, C., & McClintock, M. K. (1985). The Timing of Mating by Postpartum Estrous Rats. *Zeitschrift für Tierpsychologie*, 67(1-4).
- Heimer L., Zahm D. S., Churchill L., Kalivas P. W., Wohltmann C. (1991). Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience*; 41 (1):89-125.
- Hernández González M. (1996). Actividad eléctrica del área tegmental ventral y de la región locomotora mesencefálica durante la conducta copulatoria de la rata macho. Tesis de doctorado. Centro de neurobiología UNAM.
- Hernandez-Gonzalez, M., Guevara, M.A., Morali, G., & Cervantes, M. (1997). Subcortical multiple unit activity changes during rat male sexual behavior. *Physiology & behavior*, 61(2), 285–91.
- Hernández-González, M., Navarro-Meza, M., Prieto-Beracoechea, C.A. and Guevara, M.A. (2005a). Electrical activity of prefrontal cortex and ventral tegmental area during rat maternal behavior. *Behavioral Processes*, 70: 132-143.
- Hernández-González, M., Prieto-Beracoechea, C.A., Navarro-Meza, M. and Guevara, M.A. (2005b). Prefrontal and tegmental electrical activity during olfactory stimulation in virgin and lactating rats. *Physiology and Behavior*, 83: 749-758.

- Hikosaka, O. Wurtz, R. H. (1989). The basal ganglia. In E. W. & Goldberg (Ed.), *The neurobiology of saccadic eye movements* (pp. 257–289). Elsevier B.V.
- Hjelmstad, G. O. (2004). Dopamine excites nucleus accumbens neurons through the differential modulation of glutamate and GABA release. *The Journal of neuroscience*, 24(39), 8621-8628.
- Ikemoto, S. (2010). Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 35(2), 129-150.
- 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. Brain research reviews*, 31(1), 6-41.
- Jacinto, L. R., Reis, J. S., Dias, N. S., Cerqueira, J. J., Correia, J. H., & Sousa, N. (2013). Stress affects theta activity in limbic networks and impairs novelty-induced exploration and familiarization. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 7.
- Kaufling, J., Veinante, P., Pawlowski, S. A., Freund-Mercier, M. J., & Barrot, M. (2009). Afferents to the GABAergic tail of the ventral tegmental area in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 513(6), 597-621.
- Klitenick, M. A., DeWitte, P., & Kalivas, P. W. (1992). Regulation of somatodendritic dopamine release in the ventral tegmental area by opioids and GABA: an in vivo microdialysis study. *The Journal of neuroscience*, 12(7), 2623-2632.
- Kondo, Y. (1992). Lesions of the medial amygdala produce severe impairment of copulatory behavior in sexually inexperienced male rats. *Physiology & behavior*, 51(5), 939-943.



- Kondo, Y., & Sachs, B. D. (2002). Disparate effects of small medial amygdala lesions on noncontact erection, copulation, and partner preference. *Physiology & behavior*, 76(4), 443-447.
- Kondo, Y., Sachs, B. D., & Sakuma, Y. (1997). Importance of the medial amygdala in rat penile erection evoked by remote stimuli from estrous females. *Behavioural brain research*, 88(2), 153-160.
- Kondo, Y., Sachs, B. D., & Sakuma, Y. (1998). Importance of the medial amygdala in rat penile erection evoked by remote stimuli from estrous females. *Behavioural brain research*, 91(1-2), 215–22.
- Korzeniewska, A., Kasicki, S., & Zagrodzka, J. (1997). Electrophysiological correlates of the limbic-motor interactions in various behavioral states in rats. *Behavioural brain research*, 87(1), 69-83.
- Kurtz, R. G., & Adler, N. T. (1973). Electrophysiological correlates of copulatory behavior in the male rat : evidence for a sexual inhibitory, 84(2), 225–239.
- Leocani, L., & Comi, G. (1999). EEG coherence in pathological conditions. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16, 548–555.
- Lesting, J., Daldrup, T., Narayanan, V., Himpe, C., Seidenbecher, T., & Pape, H. C. (2013). Directional Theta Coherence in Prefrontal Cortical to Amygdalo-Hippocampal Pathways Signals Fear Extinction. *PloSone*, 8(10), e77707.
- Lesting, J., Narayanan, R. T., Kluge, C., Sangha, S., Seidenbecher, T., & Pape, H. C. (2011). Patterns of coupled theta activity in amygdala-hippocampal-prefrontal cortical circuits during fear extinction. *PloS one*, 6(6), e21714.

- Li, M., & Fleming, A. S. (2003). Differential involvement of nucleus accumbens shell and core subregions in maternal memory in postpartum female rats. *Behavioral Neuroscience*, 117(3), 426-445. doi:10.1037/0735-7044.117.3.426.
- Lonstein, J. S., & Gammie, S. C. (2002). Sensory, hormonal, and neural control of maternal aggression in laboratory rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(8), 869-888.
- Lonstein, J.S., Stern, J.M., 1998. Site and behavioral specificity of periaqueductal gray lesions on postpartum sexual, maternal, and aggressive behaviors in rats. *Brain Res.* 804 (1), 21–35.
- Maras, P. M., & Petrusis, A. (2006). Chemosensory and steroid-responsive regions of the medial amygdala regulate distinct aspects of opposite-sex odor preference in male Syrian hamsters. *The European journal of neuroscience*, 24(12), 3541–52.
- Margolis, E. B., Toy, B., Himmels, P., Morales, M., & Fields, H. L. (2012). Identification of rat ventral tegmental area GABAergic neurons. *PloS one*, 7(7), e42365. doi:10.1371/journal.pone.0042365
- Marson, L., & Murphy, a Z. (2006). Identification of neural circuits involved in female genital responses in the rat: a dual virus and anterograde tracing study. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 291(2), R419–28.
- Matthews, R. T., & German, D. C. (1984). Electrophysiological evidence for excitation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine. *Neuroscience*, 11(3), 617-625.

- McIntosh, T. K., Barfield, R. J., & Thomas, D. (1984). Electrophysiological and ultrasonic correlates of reproductive behavior in the male rat. *Behavioral neuroscience*, 98(6), 1100–3.
- Mead, L. a, & Vanderwolf, C. H. (1992). Hippocampal electrical activity in the female rat: the estrous cycle, copulation, parturition, and pup retrieval. *Behavioural brain research*, 50(1-2), 105–13.
- Mogenson G. J., Mark Nielsen(1979). A study of the contribution of hippocampal—accumbens subpallidal projections to locomotor activity. *Behavioral and Neural Biology*.161, 311–319.
- Mogenson, G. J., Jones, D. L., & Yim, C. H. I. Y. I. U. (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*. Vol. 14. pp. 69-97.
- Mogenson, G. J., Swanson, L. W., Wu, M., & Diego, S. (1983). Neural projections lateral from nucleus accumbens to globus innominata, preoptic- area : an anatomical and investigation in the rat '. *Journal of Neuroscience*.
- Murthy, V.N. and Fetz, E. E.,(1992). Coherent 25 to 35 Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 89, No. 12, pp. 5670-5674. DOI: 10.1073/pnas.89.12.5670
- Nauta, H. J. (1979). A proposed conceptual reorganization of the basal ganglia and telencephalon. *Neuroscience*, 4(12), 1875-81.

- Nauta, W.J.H. (1989) Reciprocal links of the corpus striatum with the cerebral cortex and limbic system: A common substrate for movement and thought? In Mueller, J. (Ed), *Neurology and Psychiatry: a Meeting of Minds*. Karger, Basel, pp. 43–63.
- Nazari-Serenjeh, F., & Rezayof, A. (2012). Cooperative interaction between the basolateral amygdala and ventral tegmental area modulates the consolidation of inhibitory avoidance memory. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*.
- Nerad, L., & McNaughton, N. (2006). The septal EEG suggests a distributed organization of the pacemaker of hippocampal theta in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 24(1), 155-166.
- Numan M., Fleming A. S., and Levy F. (2006). Maternal behavior. En *Physiology of reproduction*. Elsevier. P. 1921- 1993.
- Numan, M., & Numan, M. J. (1995). Importance of pup-related sensory inputs and maternal performance for the expression of Fos-like immunoreactivity in the preoptic area and ventral bed nucleus of the stria terminalis of postpartum rats. *Behavioral neuroscience*, 109(1), 135–49.
- Numan, M., 2006. Hypothalamic neural circuits regulating maternal responsiveness toward infants. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* 5, 163–190.
- Numan, M., Fleming, A.S., Lévy, F., 2006. Maternal behavior. En: Neill, J.D. (Ed.), *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. Elsevier, San Diego, pp. 1921–1993.
- Numan, M., Stolzenberg, D.S., 2009. Medial preoptic area interactions with dopamine neural systems in the control of the onset and maintenance of maternal behavior in rats. *Front. Neuroendocrinol.* 30, 46–64.

- Okihide Hikosaka, R. H. W. (1989). The basal ganglia. In E. W. & Goldberg (Ed.), *The neurobiology of saccadic eye movements* (pp. 257-289). Elsevier B.V.
- Olazábal, D., Pereira, M., Agrati, D., Ferreira, A., Fleming, A. S., González-Mariscal, G., Levy, F., Lucion, A. B., Morrell, J. I., Numan, M., & Uriarte, N. (2013). Flexibility and Adaptation of the Neural Substrate that Supports Maternal Behavior in Mammals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
- Olazábal, D.E., Young, L.J., 2005. Variability in spontaneous maternal behavior is associated with anxiety-like behavior and affiliation in naïve juveniles and adult female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Dev. Psychobiol.* 47, 166–178.
- Olazábal, D.E., Young, L.J., 2006. Oxytocin receptors in the nucleus accumbens facilitate “spontaneous” maternal behavior in adult female prairie voles. *Neuroscience* 141 (2), 559–568.
- Onozawa, K., Yagasaki, Y., Izawa, Y., Abe, H., & Kawakami, Y. (2011). Amygdala-prefrontal pathways and the dopamine system affect nociceptive responses in the prefrontal cortex. *BMC neuroscience*, 12(1), 115.
- Orzeł-Gryglewska, J., Kuśmierczak, M., Matulewicz, P., & Jurkowlanec, E. (2013). Dopaminergic transmission in the midbrain ventral tegmental area in the induction of hippocampal theta rhythm. *Brain research*.
- Paxinos G., Watson. Ch. (2005). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Elsevier Academic Press San Diego.
- Paxinos, G. (2004). *The rat nervous system*. Elsevier academic press San Diego California.
- Pereira, M., Uriarte, N., Agrati, D., Zuluaga, M. J., & Ferreira, a. (2005). Motivational aspects of maternal anxiolysis in lactating rats. *Psychopharmacology*, 180(2).

- Pfaff, D. W., Sakuma, Y., Kow, L. M., Lee, A. W. L., & Easton, A. (2006). Hormonal, neural, and genomic mechanisms for female reproductive behaviors, motivation, and arousal. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 1, 1825-1920.
- Pfaus, J. G., Smith, W. J., & Coopersmith, C. B. (1999). Appetitive and consummatory sexual behaviors of female rats in bilevel chambers. I. A correlational and factor analysis and the effects of ovarian hormones. *Hormones and behavior*, 35(3), 224–40.
- Pinard, C. R., Muller, J. F., Mascagni, F., & McDonald, A. J. (2008). Dopaminergic innervation of interneurons in the rat basolateral amygdala. *Neuroscience*, 157(4), 850-863.
- Rivas, F. J., & Mir, D. (1990). Effects of nucleus accumbens lesion on female rat sexual receptivity and proceptivity in a partner preference paradigm. *Behavioural brain research*, 41(3), 239–49.
- Robbins, T. W., Cador, M., Taylor, J. R., & Everitt, B. J. (1989). Limbic-striatal interactions in reward-related processes. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 13(2-3), 155–62. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1498944>
- Rolls E. T. (1999). *The Orbitofrontal Cortex and Reward*. Oxford Journals. *Life Sciences & Medicine. Cerebral Cortex*. Vol. 10, Issue 3Pp. 284-294.
- Rosenblatt J. S. (2002). Hormonal bases of parenting in mammals. In *Handbook of Parenting* (M. H. Bornstein, Ed.), Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, NJ. Vol. 2, pp. 31–60.
- Rosenblatt, J., Mayer, A., & Giordano, A. (1988). Hormonal Basis During Pregnancy for the Onset of Maternal Behavior in the Rat. *Psychoneuroendocrinology*, 29–46. Retrieved from

- Routtenberg, A. (1968). The two-arousal hypothesis: reticular formation and limbic system. *Psychological Review*, 75(1), 51.
- Sakamoto, Y., Suga, S., & Sakuma, Y. (1993). Estrogen-sensitive neurons in the female rat ventral tegmental area: a dual route for the hormone action. *Journal of neurophysiology*, 70(4), 1469-75.
- Shaw, C. (1984). Correlation and coherence analysis a selective tutorial review of the EEG: *Science*, 1, 255–266.
- Sheehan, T.P., Cirrito, J., Numan, M.J., Numan, M., 2000. Using c-fos immunocytochemistry to identify forebrain regions that may inhibit maternal behavior in rats. *Behav. Neurosci.* 114 (2), 337–352.
- Simon, H. a. (1967). Motivational and emotional controls of cognition. *Psychological review*, 74(1), 29–39
- Solís-Ortiz S., Ramos J., Arce C., Guevara M.A., Corsi-Cabrera M. (1994). EEG oscillations during menstrual cycle. *International Journal of Neuroscience*. 76:279-292.
- Stewart, M., & Fox, S. E. (1990). Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm?. *Trends in neurosciences*, 13(5), 163-169.
- Stone, C. P. (1938). Effects of cortical destruction on reproductive behavior and maze learning in albino rats. *Journal of Comparative Psychology*, 26(2), 217–236.
- Tsai, C., 1925. The optic tracts and centers of the opossum, *didelphis virginiana*. *J. Comp. Neurol.* 39, 173–216.
- Uylings H. B.M, Groeneweg en H. J., B. Kolb. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? *Behavioural Brain Research*. 146 3–17 Review.

- Vanderwolf C.H. (1992). The electrocorticogram in relation to physiology and behavior: a new analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 82 165-175.
- Vertes, R. P., Hoover, W. B., & Rodriguez, J. J. (2012). Projections of the Central Medial Nucleus of the Thalamus in the Rat: Node in Cortical, Striatal and Limbic Forebrain Circuitry. *Neuroscience*, (May). IBRO.
- Vinogradova, O. S. (1995). Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Progress in neurobiology*, 45(6), 523–83. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7624485>
- Walf A.A. & Frye Ch. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols* 2, - 322 – 328.
- Wartella, J., Amory, E., Lomas, L.M., Macbeth, A., McNamara, I., Stevens, L., Lambert, K.G., Kinsley, C.H., 2003. Single or multiple reproductive experiences attenuate neurobehavioral stress and fear responses in the female rat. *Physiol. Behav.* 79(3), 373–381.
- Wolf, J. A., Moyer, J. T., & Finkel, L. H. (2009). The Effects of Dopaminergic Modulation on Afferent Input Integration in the Ventral Striatal Medium Spiny Neuron. In *The Basal Ganglia IX* (pp. 169-190). Springer New York.
- Wood, R. (1998). Integration of chemosensory and hormonal input in the male Syrian hamster brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol 855, olfaction and taste xii: an international symposium p. 362–372, November 1998.
- Woolf, N. J., & Butcher, L. L. (2011). Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness. *Behavioural brain research*, 221(2), 488-498.



Yoder, K. M., & Vicario, D. S. (2012). To modulate and be modulated: estrogenic influences on auditory processing of communication signals within a socio-neuro-endocrine framework. *Behavioral neuroscience*, 126(1), 17–28.

Zahm, D. S. (1999). Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 113-28.

## Apéndice

Graficas de barras donde se exponen los resultados de la correlación EEG durante el estro postparto en las diferentes condiciones de las estructuras registradas CPF; corteza prefrontal, ACC; núcleo accumbens, ABL; amígdala basolateral, ATV; área tegmental ventral, en las bandas consideradas.

