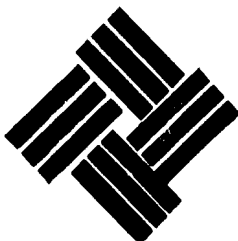


UNIVERSIDAD ANAHUAC

E S C U E L A D E P S I C O L O G I A

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**EFFECTOS DE LAS DROGAS GABAERGICAS EN LA
CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA HEMBRA****TESIS CON
FALLA DE ORIGEN****T E S I S**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A**MARTHA PATRICIA SORIA CHOREN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN

INTRODUCCION

CAPITULO I

CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA HERBERA	5
A. PATRONES CONDUCTUALES	5
1. Atractividad	5
2. Proceptividad	6
3. Receptividad	8
B. CONTROL ENDOCRINO DE LA CONDUCTASEXUAL	11
1. Ciclo estral	11
2. Relacion de los esteroides ováricos con la proceptividad y la receptividad	15

C. CONTROL NEURAL DE LA CONDUCTA SEXUAL	21
1. Estudios en animales con la espina seccionada	21
2. Estudios con lesiones cerebrales	22
a. Lesiones en el mesencéfalo	22
b. Lesiones en el cerebro anterior	23
3. Estudios de la recaptura de hormonas esteroides en el cerebro	26
4. Estudios de la inducción de la receptividad sexual por la aplicación directa de hormonas esteroides en el cerebro	27
5. Estudios de las influencias hormonales sobre la actividad neural en relación a la conducta sexual de la rata hembra	30
a. actividad neural durante el cambio natural de las condiciones hormonales	31
b. actividad neural durante la administración exógena de hormonas ováricas	31

D. CONTROL NEUROQUÍMICO DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA HEMBRA	32
1. Dopamina	33
2. Norpineptina	35
3. Acetilcolina	36
4. Serotonina	38

E. INTERACCION ENTRE LOS ESTEROIDES OVARICOS Y LOS NEUROTRANSMISORES EN EL CONTROL DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA HEMBRA	41
1. Efectos de los esteroides sobre los neurotransmisores	42
2. Efectos de los neurotransmisores sobre los esteroides	49

CAPITULO II

ACIDO GAMMA AMINOBUUTIRICO (GABA)	53
A. DISTRIBUCION DEL GABA	54
B. SINTESIS Y DEGRADACION DEL GABA	56

C. RECEPTORES GABAérgicos	60
D. FARMACOLOGÍA DEL GABA	62
E. INFLUENCIA DEL GABA SOBRE OTROS NEUROTRANSMISORES	65
1. Influencia del GABA sobre la dopamina	66
2. Influencia del GABA sobre la acetilcolina	67
3. Influencia del GABA sobre la serotonina	69
4. Influencia del GABA sobre la producción de nucleótidos cíclicos	70
F. APLICACIONES CLÍNICAS DEL GABA	70
G. EFECTOS DEL GABA SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL	74

CAPÍTULO III

TRABAJO EXPERIMENTAL

A. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	76
B. MÉTODO	77
1. Sujetos	77
2. Drogas y hormonas	78
3. Procedimiento	80
4. Análisis estadístico	81
C. RESULTADOS	89

CAPITULO IV

DISCUSSION

102

BIBLIOGRAFIA

111

RESUMEN

Hay abundantes evidencias que indican que las neuronas dopaminérgicas están inhibidas por circuitos de neuronas GABAérgicas tanto locales como de proyección en los sistemas nigroestriado y mesolímbico. Numerosos estudios en los últimos veinte años han demostrado una acción inhibitoria de la dopamina sobre el reflejo de lordosis en la rata hembra. Lo anterior permite suponer que las drogas GABAérgicas podrían ejercer un efecto facilitatorio de la lordosis a través de una inhibición de la dopamina. El propósito de la presente investigación fue el de comprobar esta hipótesis y se encontró lo siguiente:

El baclofen, agonista del receptor $GABA_B$, administrado sistémicamente en una dosis de 10 mg/Kg tuvo un efecto facilitatorio en la respuesta de lordosis. Otras dosis de baclofen entre 1.25 y 5 mg/Kg no tuvieron ningún efecto y la dosis de 20 mg/Kg causó una fuerte inhibición de este reflejo. Por otra parte, el agonista del receptor $GABA_A$, THIP, tuvo un efecto inhibitorio en la respuesta de lordosis cuando se administró en una dosis de 40 mg/Kg bajo un

tratamiento hormonal de benzoato de estradiol (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y progesterona (0.5 mg/rata). Así mismo, se probaron los efectos del GAG, inhibidor de la transaminasa de GABA y se vio que tenía un efecto inhibitorio de la respuesta de lordosis cuando se administraba en una dosis de 100 mg/kg bajo condiciones hormonales de benzoato de estradiol (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y progesterona (0.5 mg/rata). Estas observaciones se hicieron en ratas ovariectomizadas tanto con dosis bajas (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) como con dosis altas (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$) de benzoato 17 β -estradiol seguida por progesterona (0.5 mg/rata) 48 horas después, así como en ratas tratadas únicamente con dosis de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de benzoato 17 β -estradiol. Estas tres condiciones de tratamiento hormonal son las más adecuadas para hacer posible la detección de efectos facilitatorios de neurofarmacos sobre el reflejo de lordosis. A partir de esta investigación y con base en los resultados en ella obtenidos, se puede sospechar que los dos receptores de GABA tienen efectos opuestos sobre la respuesta de lordosis y que la relación entre el GABA y la dopamina no funciona como se esperaba.

I N T R O D U C C I O N

Desde tiempo inmemorial, el hombre se ha preocupado por estudiar y comprender los determinantes fisiológicos, psicológicos y ambientales que gobiernan su conducta. Un gran número de investigaciones se han realizado con el propósito tanto de descubrir y comprender las bases biológicas de la conducta como de estudiar el funcionamiento cerebral a partir de un modelo conductual.

Una conducta muy estudiada es la conducta sexual de la rata hembra ya que se conocen tanto sus patrones conductuales como su control endocrino y neuroendocrino. Siendo una conducta tan bien conocida, se ha utilizado como un modelo conductual para determinar los efectos de ciertas drogas sobre el sistema nervioso central, lo que contribuye al estudio del funcionamiento cerebral y sirve como herramienta para desentrañar los misterios que encierra esta estructura. En la presente investigación se hace uso de la conducta sexual de la rata hembra como un modelo conductual para determinar los efectos de las drogas GABAérgicas sobre ciertos neurotransmisores cerebrales. Esto contribuye al

conocimiento de los mecanismos de neurotransmisión que están involucrados en la conducta sexual de la rata hembra y el estudio de la relación del GABA con los mismos

Sabiendo que incrementos en la actividad dopaminérgica reducen la respuesta de lordosis (Meyerson y Malmnas, 1977; Meyerson, Palis y Giethiels, 1979; Ahlenius, Engel, Eriksson, Modigh y Sodersen, 1975) y que tradicionalmente se considera que el GABA inhibe la actividad dopaminérgica (Garbutt y Van Kammen, 1983; Gale y Casu, 1981; Waszack y Walters, 1980), se podría esperar que la administración de agonistas GABAérgicos disminuyeran la actividad dopaminérgica e incrementarían la respuesta de lordosis. De esta forma, a partir de la respuesta conductual se puede inferir el efecto del GABA sobre distintos sistemas de neurotransmisión. Esto aumenta el cuerpo de conocimientos sobre el funcionamiento y la relación que existe entre los neurotransmisores en el sistema nervioso central y además tiene grandes implicaciones clínicas ya que si el GABA inhibe a la dopamina, como tradicionalmente se ha propuesto, se podría considerar como un tratamiento alternativo para desórdenes tales como la diskinesia y la esquizofrenia, los cuales se relacionan con incrementos en la actividad dopaminérgica.

C A P I T U L O I

CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA HEMBRA

A. PATRONES CONDUCTUALES:

Los patrones heterosexuales de apareamiento se pueden dividir arbitrariamente en una serie de fases comunes a ambos sexos (Adler y Allen, 1983; Beach, 1976):

1. ATRACTIVIDAD:

Se refiere a qué tanto es atractiva la hembra para un macho y viceversa. Esto abarca desde su habilidad para atraer a un macho hasta las características de su vagina que contribuyen a que se de el reflejo de eyaculación. Se ha visto que durante la fase de estro, la vagina de la rata hembra despide cierto olor que la hace más atractiva (Beach,

1976; Clemens y Christensen, 1975). La atractividad de una rata no depende exclusivamente de sus niveles hormonales ya que a pesar de que varias hembras se encuentren en la fase estrol, solamente algunas seran preferidas por los machos sin importar que todas tengan el mismo nivel de receptividad (Beach, 1976).

2. PROCEPTIVIDAD

El comportamiento proceptivo esta determinado por la interaccion reciproca entre los dos sexos ya que cuando la hembra esta en estro no solamente es atractiva para el macho sino que tambien se siente atraida hacia el. Por otra parte, el comportamiento proceptivo de la hembra, es reflejo de la atractividad del macho ya que se da a partir de la estimulacion que este proporciona. Hay una serie de medidas conductuales que sirven para detectar el comportamiento proceptivo en las hembras. La primera de estas medidas es el comportamiento afiliativo cuyo objetivo es establecer y mantener la proximidad al macho. Se ha visto que este tipo de comportamiento se da mas frecuentemente en las hembras que estan en periodo de estro. El segundo tipo de

comportamiento proceptivo es el comportamiento solícito que es como una invitación para que el compañero se acerque. Este tipo de comportamiento se ve claramente en aquellas especies que asumen una postura especial para el coito antes de que se haya establecido algún contacto físico con el macho. El tercer tipo de comportamiento proceptivo es la aproximación-avoidance. La hembra se acerca al macho para que este la empiece a perseguir. Si se acerca y al retirarse el macho la sigue, todas las respuestas del macho hacia la hembra se ven facilitadas. Sin embargo, si se acerca y al retirarse el macho no la sigue, la hembra tendrá que aproximarse y volverse a alejar cuantas veces sea necesario para que el macho se excite. El cuarto tipo de comportamiento proceptivo agrupa las respuestas de contacto físico iniciadas por la hembra que, según la especie, pueden variar desde el escudriñamiento del aparato androgenital del macho hasta contactos con la boca, la nariz o las manos como en el caso de los primates. En algunas especies se ha visto un quinto tipo de comportamiento proceptivo. Este es la monta por parte de la hembra. Esto se da generalmente cuando la hembra está en estro y es un comportamiento claramente dirigido hacia el macho ya que tiende a intensificar la excitación del mismo (Beach, 1976; Clemens

y Christensen, 1975).

5. RECEPTIVIDAD

La receptividad se puede definir en términos de estímulo-respuesta como el comportamiento que exhibe una hembra en respuesta a la estimulación de un macho. Las respuestas receptivas constituyen la fase consumatoria de la secuencia de eventos que conforman el comportamiento del apareamiento. El mínimo de respuestas receptivas es el de aquellas reacciones, por parte de la hembra, que son necesarias y suficientes para que se de una copulación fértil cuando interacciona con un macho potente. La receptividad se manifiesta de distintas formas según la especie pero en todos los casos implica la adopción de una postura que facilite la inserción y la permanencia del pene dentro de la vagina y por lo tanto, la eyacuación dentro de ella (Moralí y Beyer, 1979). En las ratas se presenta la llamada respuesta de lordosis que consiste en arquear el lomo de forma que la cabeza y el peritoneo se encuentren elevados y la cola desviada hacia un lado (Beach, 1976; Clemens y Christensen, 1975; Moralí y Beyer, 1979).

Se han tratado de buscar medidas para cuantificar el comportamiento receptivo de la rata hembra y esto se ha logrado mediante el llamado coeficiente de lordosis, el cual se puede calcular de la siguiente manera:

$$CL = \frac{\text{número de lordosis realizadas por la hembra} \times 100}{\text{número de montas}}$$

Cuando una rata hembra presenta un coeficiente de lordosis alto, se dice que tiene una alta receptividad mientras que si tiene un coeficiente de lordosis bajo, la hembra se encuentra poco receptiva (Beach, 1976). Teniendo en cuenta que la respuesta de lordosis puede variar desde un ligero arqueado del lomo hasta una respuesta muy pronunciada, algunos autores han desarrollado un sistema de puntuación que intenta cuantificar el grado de lordosis. A continuación se presenta la clasificación propuesta por Hardy y DeBold (1972) en la que se otorga 1 punto a una lordosis marginal, 2 puntos a una lordosis normal y 3 puntos a una lordosis exagerada (Fig. 1.1)

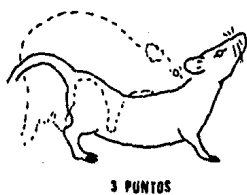
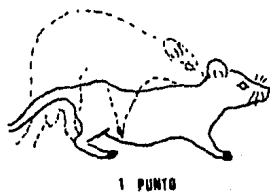
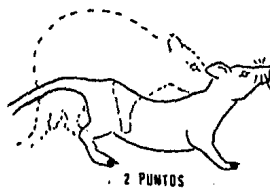
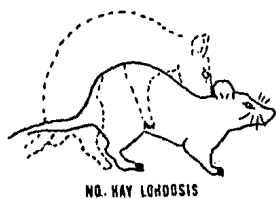


Fig. 1.1: Cuantificación del grado de lordosis según Hardy y DeBold (1972).

B. CONTROL ENDOCRINO DE LA CONDUCTA SEXUAL EN LA RATA HEMBRA:

Está bien establecido que la conducta sexual de la rata hembra depende en gran medida de las hormonas gonadales. A continuación se presentan algunos datos que ilustran el papel de estas hormonas sobre el ciclo estral y las conductas proceptivas y receptivas de la rata hembra:

1. CICLO ESTRAL:

Las hembras de casi todas las especies de mamíferos presentan distintos periodos de actividad sexual (estro) que se alternan con periodos de quietud sexual (diestro). Estas variaciones del comportamiento son cíclicas y se dan a partir de cambios en la función ovarica (Morali y Beyer, 1979; Adler y Allen, 1983). La rata hembra presenta un ciclo estral de cuatro días aproximadamente. Durante los primeros dos días del ciclo, periodo que recibe el nombre de diestro, no hay grandes variaciones hormonales, pero el estradiol empieza a incrementarse. El tercer día, es decir,

por la mañana del proestro, el estradiol llega a su pico máximo y esto propicia que la eminencia media libere la LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante). Esta hormona llega por vía sanguínea hasta la pituitaria. Subsecuentemente, la pituitaria empieza a incrementar la secreción de LH (hormona luteinizante) y esto hace que se de un incremento en la progesterona. La noche del proestro, la progesterona llega a su máximo nivel. Cuando la concentración de estrógeno en el plasma sanguíneo empieza a descender y la progesterona ha alcanzado su nivel máximo, el ciclo ha llegado a la fase del estro, la cual coincide con la ovulación. (Mórali y Beyer, 1979; Adler y Allen, 1983).

A continuación se presenta una gráfica tomada de Brown (1971) que ilustra los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH), el estradiol y la progesterona durante el proestro y el principio del estro en la rata hembra (Ver figura 1.2.).

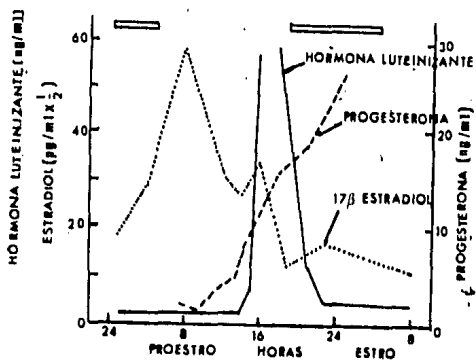


Fig. 1.2: Niveles circulantes de la hormona luteinizante, el estradiol y la progesterona durante el proestro y el principio del estro en la rata hembra.

En el siguiente diagrama, se indican las variaciones de estrógenos y progesterona durante el ciclo reproductivo de la rata hembra (figura 1.3.).

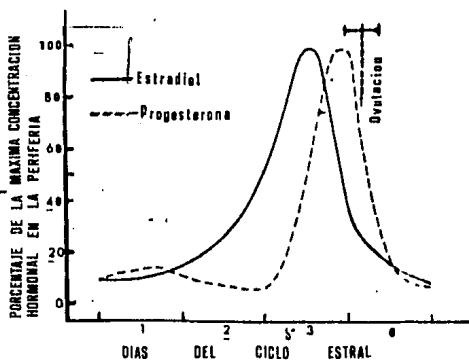


Fig. 1.3: Variaciones de estrógeno y progesterona durante el ciclo reproductivo de la rata hembra (Clemens y Christensen, 1975).

Se sabe que las hormonas ováricas, los estrógenos y la

progesterona, influyen sobre el comportamiento de apareamiento. A partir de lo anteriormente mencionado, podemos concluir que la ovulación esta determinada por diversos factores, el primero es la liberación ciclica de gonadotropinas de la pituitaria, esto es, la hormona estimulante del foliculo y la hormona luteinizante y el segundo factor es la liberación ciclica de esteroides ováricos (estrógeno y progesterona) (Clemens y Christensen, 1975).

2. RELACION DE LOS ESTEROIDES OVARICOS CON LA PROCEPTIVIDAD Y LA RECIPTIVIDAD:

Se ha visto que la atractividad, así como varios componentes del comportamiento estral, tienen diferentes umbrales a la estimulación con estrógenos, por ejemplo, en la rata hembra ovariectomizada se requiere de una dosis mayor de benzoato de estradiol para inducir comportamientos proceptivos que la necesaria para inducir el reflejo de lordosis (Landau y Madden, 1982). La intensidad y la frecuencia de algunos patrones proceptivos tales como el orejeo y el salto, estan directamente correlacionados con las dosis de estrógeno administradas. Algunas de las

características de la respuesta de lordosis también dependen de esta variable, ya que a mayor dosis de estrógeno administrado hay un mayor arqueado del lomo al realizar esta respuesta, la latencia para responder con lordosis ante la monta de un macho disminuye y la duración de la postura lordótica se incrementa. Así mismo, se ha reportado que la administración de estrógenos puede inducir un patrón de comportamiento masculino tal como el de monta o en una alta proporción de ratas ovariectomizadas y tratadas con estas hormonas (Morali y Beyer, 1979).

Es importante mencionar que hay distintos factores que afectan la respuesta conductual hacia los estrógenos. Entre ellos se encuentran los siguientes:

- Factores genéticos: Se ha visto que diferentes especies de ratas ovariectomizadas responden a distintas frecuencias con lordosis ante el tratamiento con benzoato de estradiol y progesterona (Beach, 1976).
- Experiencia: Se vio que las ratas ovariectomizadas con experiencia mostraban un nivel mayor de comportamiento receptivo que las ratas inexpertas después de haberlas tratado con cantidades similares de hormonas (Morali y Beyer, 1979).
- Edad: Después del tratamiento con benzoato de estradiol

se vio que la latencia para que reapareciera el comportamiento sexual en ratas ovariectomizadas era mayor en ratas jóvenes que en ratas adultas de veinticinco meses de edad (Morali y Beyer, 1979).

- Historia endocrina: La administración de benzoato de estradiol era mas efectiva cuando se iniciaba inmediatamente después de la ovariectomía que cuando se retrasaba por seis semanas. También se encontro que las ratas ovariectomizadas que habian estado recibiendo un tratamiento de benzoato de estradiol en dosis mas bajas que el umbral, respondían con lordosis más frecuentemente y con menor latencia en comparación con las ratas que recibían la misma dosis de benzoato de estradiol pero que no habian sido pretratadas con estrógenos (Morali y Beyer, 1979).

Además de los estrógenos, los andrógenos también tienen efecto sobre el comportamiento estral. Los andrógenos en la hembra son secretados por los ovarios y las glándulas adrenales y estimulan la lordosis en ratas ovariectomizadas. Los andrógenos más efectivos para lograr este efecto son los que tienen el $\Delta 4-3$ ceto que es una estructura que se presenta, por ejemplo, en la testosterona y la androstendiona. Los andrógenos débiles tales como la 19-hidroxitestosterona y la 19-hidroxiandrostendiona a dosis

adecuadas, propician que se de el comportamiento sexual mientras que los andrógenos potentes no logran este mismo efecto. Es importante mencionar que el comportamiento estral inducido por androgenos es similar a aquél producido por estrógenos. Sin embargo, para obtener un nivel similar de receptividad se requiere una dosis mayor de androgenos (Moralí y Beyer, 1979). Se ha propuesto que los andrógenos evocan el comportamiento sexual femenino a través de su transformación a estrógenos. Esta hipótesis ha sido respaldada por lo siguientes hallazgos:

- Los andrógenos aromatizables, es decir, los que se pueden convertir a estrógenos son mucho más potentes al inducir la receptividad en la rata hembra que los que no lo son (Moralí y Beyer, 1979).

- Los antiestrógenos tales como MER-25 (etamoxitriptol) inhibe la respuesta estral producida por la administración diaria de TP (propionato de testosterona) en ratas ovariectomizadas (Moralí y Beyer, 1979).

A continuación se incluirá un breve resumen acerca de los efectos de la administración combinada del estrógeno y de la progesterona sobre el comportamiento del estro:

El estro es inducido por la acción combinada del estrógeno y la progesterona, ya que ambas hormonas

interactúan facilitando la conducta estral (Södersten y Hansen, 1977; Quadagno, McCullough y Langan, 1972).

Se ha observado que la progesterona por sí misma no induce la respuesta de lordosis a menos que las hembras hayan sido pretratadas con estrógenos por un periodo mínimo de tiempo que varía entre doce y dieciocho horas. Hay diferencias tanto cualitativas como cuantitativas entre las especies en cuanto al efecto conductual de la progesterona pero en todas se ha visto que los efectos máximos sobre la conducta sexual se logran cuando la progesterona se administra 48 horas después de la última inyección de estrógeno (Morali y Beyer, 1979; Södersten y Hansen, 1977).

Todavía no se sabe con certeza de qué forma actúa la progesterona para facilitar el comportamiento estral en ratas ovariectomizadas y tratadas con estrógenos. Sin embargo, se ha visto que analogos tanto del AHF_6 como del GMF_6 estimulan el comportamiento estral en estos animales; por lo tanto, se ha postulado que la acción de la progesterona en la inducción del comportamiento estral en los roedores podría deberse a un incremento en los nucleótidos cíclicos. De acuerdo a esto, los efectos conductuales de la progesterona podrían estimularse con drogas tales como el 1-metil 3-isobutil xantina (MIX) y la

teofilina (TPH), las cuales inhiben la degradación de los nucleótidos cíclicos. Esto de hecho sucede por lo que Beyer y Canchola (1981), postulan que la acción facilitatoria de la progesterona sobre el comportamiento estral en ratas ovariectomizadas y pretratadas con estrógeno se da a través de una interacción con los nucleótidos cíclicos.

Además de los esteroides ováricos, hay ciertas hormonas no esteroideas que participan en la conducta sexual de la rata hembra. Se ha visto que cuando se administra la hormona liberadora de la hormona luteinizante ya sea por vía subcutánea o bien introduciéndola en el área preóptica media, facilita la respuesta de lordosis en ratas ovariectomizadas y pretratadas con estrógeno (Morali y Beyer, 1979; Beyer, Gomorra, Canchola y Sandoval, 1973). El efecto de estas hormonas es independiente de las hormonas de la pituitaria ya que si se retira esta glándula, el efecto persiste (Morali y Beyer, 1979). Por otra parte, se ha encontrado que la hormona estimulante de los melanocitos causa una excitación sexual en las ratas macho y potencia el efecto facilitatorio de la progesterona en las hembras poco receptivas. Sin embargo, tiene un efecto opuesto en las muy receptivas (Morali y Beyer, 1979).

C. CONTROL NEURAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA HEMBRA:

Tanto el sistema nervioso como el sistema endocrino se encuentran involucrados en el control y la regulación de la conducta sexual de la rata hembra. Para determinar la forma en que ambos sistemas interactúan en el control de este tipo de respuestas, se han realizado distintos estudios, algunos de los cuales se citan a continuación:

1. ESTUDIOS EN ANIMALES CON LA MEDULA ESPINAL SECCIONADA:

Algunos reflejos relacionados con la conducta sexual, se organizan a nivel espinal y pueden inducirse aun cuando todas las conexiones entre el cerebro y la espina dorsal hayan sido seccionadas. En ratas hembras con este tipo de lesiones se puede inducir, por medio de la estimulación de los flancos, una respuesta de lordosis cuya intensidad y frecuencia no se ve afectada por el nivel

hormonal, lo que ha llevado a pensar que al menos en la rata hembra, las hormonas no actúan directamente sobre la espina dorsal (Komisaruk, 1978)

2. ESTUDIOS CON LESIONES CEREBRALES:

a) Mesencéfalo:

Se ha comprobado que las lesiones bilaterales de la región peripeduncular del mesencéfalo, reducen la respuesta de lordosis. Aparentemente, este tipo de lesiones dañan las eferencias que van de el núcleo ventromedial hasta la sustancia gris central del mesencéfalo, estructura que parece ser un componente supraespinal muy importante en lo que se refiere a la regulación de la respuesta de lordosis y constituye un enlace entre los sistemas ascendentes somatosensoriales y los sistemas descendentes motores que intervienen en la respuesta de lordosis (Edwards y Pfeifle, 1980; Pfeifle y Edwards, 1983).

b) Cerebro anterior:

Lesiones o ablaciones en el diencefalo y en el telencefalo eliminan el comportamiento sexual de las ratas hembras. Se ha visto que dentro de las áreas del cerebro

anterior que juegan un papel muy importante en el control de la conducta sexual de la rata hembra se encuentra el hipotálamo, ya que al practicar las lesiones que se enumeran a continuación, se elimina la respuesta de lordosis:

- Lesiones hipotalámicas centrales en la región posterior del quiasma óptico: aunque las ratas sigan mostrando ciclos estrales vaginales y se les trate con estrógeno y progesterona, el reflejo de lordosis desaparece (Komisaruk, 1978; Komisaruk, Teresawa y Rodríguez Sierra, 1981).

- Lesiones hipotalámicas anteriores que no sean preópticas: Eliminan el reflejo de lordosis aun después de la administración de estrógeno y progesterona (Komisaruk, 1978).

- Lesiones hipotalámicas ventrales: No afectan el ciclo estral pero sí el comportamiento sexual de la rata hembra (Komisaruk, 1978).

- Lesiones hipotalámicas laterales: No afectan el reflejo de lordosis ni el comportamiento proceptivo de ratas ovariectomizadas y tratadas con estrógeno y progesterona (Komisaruk, 1978; Clemens y Christensen, 1975).

- Lesiones del "tálamo sensorial": reducen la respuesta de lordosis en ratas ovariectomizadas y pretratadas con estrógeno y progesterona (Komisaruk, 1978; Komisaruk et.

al., 1981).

Sin embargo, no todas las lesiones hipotalámicas inhiben la conducta sexual ya que se ha visto que ratas con lesiones hipotalámicas anteriores (en el área preóptica) , posteriores (en la región preamaria), eran capaces de copular en el diestro. También hay ciertas regiones extrahipotalámicas del cerebro anterior que se encuentran involucradas en el control de la conducta sexual y por lo tanto, lesiones en alguna de estas áreas provocan una alteración de dicha conducta. Entre los estudios que se han reportado se encuentran los siguientes:

- Lesiones en el área preóptica medial: En ratas ovariectomizadas con este tipo de lesión, la cantidad necesaria para inducir receptividad sexual disminuye considerablemente (Powers y Valenstein, 1972; Pflieger y Edwards, 1983).

- Ablación del septum por medio de aspiración: Se encontró que ratas ovariectomizadas y tratadas con estrógeno y progesterona, copulan antes y presentan coeficientes de lordosis más altos que las ratas del grupo control (Komisaruk, 1974).

Los estudios anteriormente citados, sugieren que un sistema en el cerebro anterior puede inhibir tónicamente el

sistema activador de la lordosis, el cual, puede ser activado en ausencia de hormonas ováricas y que las hormonas ováricas pueden estar inhibiendo los mecanismos inhibitorios. Otra posibilidad es que las hormonas ováricas estén activando el sistema activador de la lordosis ya que los estrógenos potencian esta respuesta después de haber sido potenciada con la ablación septal (Komisaruk, 1978).

- Ablación neocortical: Esta operación facilita las respuestas sexuales en ratas ovariectomizadas y pretratadas con estrógeno y progesterona. Además se encontró que las hembras presentaban lordosis ante estímulos que previamente a la operación no inducían esta conducta, por ejemplo, la introducción de una pipeta en la vagina, el acercamiento preliminar de un macho o el manejo del experimentador. Por otra parte, estas ratas mantienen la posición de lordosis mucho tiempo después de que el macho las desmonta y muestran un incremento en la frecuencia de orejeo y en el coeficiente de lordosis (Komisaruk, 1978).

- Lesiones del núcleo medial de la habénula, el complejo amigdalino o la estria terminal: Propician frecuentemente la cópula durante el diestro, lo que no ocurre cuando las lesiones se practican en el septum, el fórnix, los bulbos olfatorios o el complejo mamilar (Komisaruk, 1978).

sistema activador de la lordosis, el cual, puede ser activado en ausencia de hormonas ováricas y que las hormonas ováricas pueden estar inhibiendo los mecanismos inhibitorios. Otra posibilidad es que las hormonas ováricas estén activando el sistema activador de la lordosis ya que los estrógenos potencian esta respuesta después de haber sido potenciada con la ablación septal (Komisaruk, 1970).

- Ablación neocortical: Esta operación facilita las respuestas sexuales en ratas ovariectomizadas y pretratadas con estrógeno y progesterona. Además se encontró que las hembras presentaban lordosis ante estímulos que previamente a la operación no inducían esta conducta, por ejemplo: la introducción de una pipeta en la vagina, el acercamiento preliminar de un macho o el manejo del experimentador. Por otra parte, estas ratas mantienen la posición de lordosis mucho tiempo después de que el macho las desmonta y muestran un incremento en la frecuencia de orbes y en el coeficiente de lordosis (Komisaruk, 1978).

- Lesiones del núcleo medial de la hipófisis, el complejo amigdalino o la estria terminal: Propician frecuentemente la copula durante el diestro, lo que no ocurre cuando las lesiones se practican en el septum, el fornix, los bulbos olfatorios o el complejo mamilar (Komisaruk, 1978).

3, ESTUDIOS DE LA RECAPTURA DE HORMONAS ESTEROIDES EN EL CEREBRO:

En investigaciones recientes, con base en los hallazgos logrados con los estudios de lesiones, se ha visto que las hormonas esteroides marcadas radioactivamente e inyectadas sistemicamente se acumulan en algunas regiones cerebrales que parecen estar involucradas en el control del comportamiento sexual. Se encontro que el estradiol marcado radioactivamente se acumula en los siguientes nucleos hipotalamicos: ventromedial, anterior, lateral, posterior, preamilar y en los nucleos habenuares medial, preoptico lateral y triangular septal asi como en la substancia gelatinosa de la médula espinal (Komisaruk, 1976; Clemens y Christensen, 1975; Feder, Landau y Waller, 1979).

La relacion entre los sitios neurales en donde se acumula el estrógeno y los efectos de las lesiones cerebrales sobre el comportamiento sexual de la rata hembra son muy variables ya que, por ejemplo, las lesiones en el nucleo ventromedial del hipotálamo bloquean la conducta sexual femenina a pesar de ser una region de alta afinidad para el estrógeno. Por otra parte, las lesiones en el nucleo

preóptico medial que también es un sitio de alta afinidad para el retome de estrógeno, facilitan el comportamiento sexual de la rata hembra (Domisaruf, 1976; Clemens y Christensen, 1975).

4. ESTUDIOS DE INDUCCION DE LA RECEPTIVIDAD SEXUAL POR LA APLICACION DIRECTA DE HORMONAS ESTEROIDES EN EL CEREBRO:

a) Estrógeno:

El mecanismo mediante el cual la implantación de hormonas influye sobre el comportamiento aun no se conoce, pero se ha propuesto que este mecanismo podría deberse a la modulación de la actividad neural, ya sea a nivel de la salida motora o bien a nivel de integración. En algunos casos, los sitios de implantación más efectivos corresponden a aquellos en los que las lesiones deprimen el comportamiento sexual y a aquellos en donde hay una incorporación de hormonas marcadas. Sin embargo, el comportamiento sexual se puede bloquear en regiones insensibles al control hormonal o en vías aferentes lejanas a las áreas sensibles a las hormonas. En ratas ovariectomizadas, el comportamiento sexual de las mismas

puede ser activado por medio de implantes de estradiol en el área supraquiasmática preóptica. La incorporación de estrógeno en las ratas se da en el área preóptica medial y las lesiones en esta misma área incrementan la respuesta conductual cuando se inyecta estrógeno de forma sistémica. Esto nos lleva a pensar que es posible que el estrógeno actúe inhibiendo la actividad neural en esa región (Fowers y Valenstein, 1972; Komisaruk, 1978). Probablemente se de un proceso distinto al anteriormente mencionado en el hipotálamo ventromedial de ratas hembras, ya que los implantes de estrógeno en esta estructura, inducen la receptividad sexual. De forma contraria, las lesiones en esta estructura suprimen la receptividad sexual (Komisaruk, 1974).

b) Progesterona:

Los implantes de progesterona en el cerebro pueden facilitar o inhibir el comportamiento estral. En ratas ovariectomizadas y tratadas con estrógeno la respuesta de lordosis es facilitada con la administración de progesterona por medio de una cánula implantada crónicamente en la formación reticular del mesencefalo, en el núcleo caudado y

en el hipotálamo medial basal, facilitan el reflejo de lordosis (Komisaruk, 1978). Para demostrar que los resultados de estos experimentos de implantes hormonales no se debían a la difusión de la hormona del lugar de implantación a otras áreas cerebrales, se compararon los efectos de la implantación en zonas vecinas. Por otra parte, también se quiso probar que los efectos obtenidos no se debían a una lesión producida por la introducción de la cánula o por una irritación del tejido cerebral. Además se trató de asegurar que no hubiera una recuperación espontánea del comportamiento sexual que no estuviera relacionada con los procedimientos experimentales. Con el propósito de controlar estas variables, se implantaron materiales inertes que no tuvieran efecto alguno sobre el tejido cerebral. Finalmente, se trató de comprobar que los efectos de los implantes hormonales, no se debían a la liberación de cantidades significativas de hormonas hacia el torrente sanguíneo por lo que se implantaron hormonas en dosis menores a las que son efectivas en la administración sistémica; por lo que aunque la cantidad total de hormona implantada fuera absorbida, no sería suficiente para producir algún efecto. Todos estos controles experimentales prueban que la técnica de implantación cerebral de hormonas

es confiable y ofrece valiosos datos experimentales sobre el efecto de las hormonas sobre el tejido cerebral y su relación con la conducta sexual de la rata hembra (Arnold, 1981).

5. ESTUDIOS DE LAS INFLUENCIAS HORMONALES SOBRE LA ACTIVIDAD NEURAL EN RELACION A LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA HEMBRA:

El registro de la actividad neural ha contribuido al estudio de los efectos de las hormonas sobre el sistema nervioso y sobre la conducta sexual de la rata hembra. Entre este tipo de estudios, podemos encontrar los siguientes:

- a) Actividad neural durante el cambio natural de las condiciones hormonales:

Tanto la actividad neural espontánea como la provocada,

varía en relación con los cambios naturales en los niveles hormonales. Por ejemplo, ciertas neuronas del área preóptica y del hipotálamo anterior disparan con mayor frecuencia en el proestro que en cualquier otra fase del ciclo estral. Sin embargo, este efecto no se da en el septum lateral (Moss y Law, 1971; Komisaruk, 1978). Así mismo, el campo sensorial genital registrado en el nervio pudendo de las ratas es significativamente mayor y más sensible en ratas receptoras durante el periodo del estró que en ratas no receptoras durante el periodo del diestro (Komisaruk, 1974).

b) Actividad neural durante la administración exógena de hormonas ováricas:

Se ha probado que la administración de estrógeno o progesterona altera tanto la actividad neural espontánea como la evocada. Inyecciones de estrógeno por vía intravenosa alteran el disparo espontáneo de las neuronas hipotalámicas en la rata hembra e inyecciones intraperitoneales de estrógeno o de progesterona alteran el patrón electroencefalográfico del hipocampo dorsal y del

septum, incrementando la amplitud del mismo (Komisaruk, 1978).

D. CONTROL NEUROQUIMICO DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA HEMBRA:

Parece ser que las neuronas monoaminérgicas juegan un papel muy importante tanto en distintos procesos neuroendocrinos como en la modulación del comportamiento. Por medio del uso de drogas psicótropas con acción selectiva hacia cierto tipo de neuronas, se ha podido estudiar el papel que desempeñan los neurotransmisores monoaminérgicos en el control de la conducta sexual. Se ha podido comprobar que diferentes elementos de la conducta sexual tanto de la rata macho como de la rata hembra se relacionan con cambios en la actividad monoaminérgica (Meyerson, Palis y Sietnieks, 1979; McEwen y Parsons, 1982).

Puesto que la respuesta de lordosis de la rata hembra es

uno de los elementos del comportamiento sexual más conocido, se ha utilizado para estudiar los efectos de ciertas drogas sobre distintos mecanismos monoaminérgicos. A continuación se presentará un breve resumen sobre la influencia de algunos neurotransmisores sobre la conducta sexual de la rata hembra.

1. DOPAMINA:

Incrementos en la actividad dopaminérgica inhiben la conducta sexual de la rata hembra (Meyerson et al., 1979). Alenius y sus colaboradores (1972), reportaron que la administración de α metil-paratirosina, inhibidor de la biosíntesis de catecolaminas, facilita la conducta sexual de ratas hembras ovariectomizadas y pretratadas con estrógeno. Por el contrario, el tratamiento con el β dihidroxifenilalanina, precursor dopaminérgico, elimina la facilitación de la conducta sexual de la rata hembra, inducida por la administración del alfa metil p-tirosina y restaura los niveles normales de la dopamina.

Por otra parte, se ha reportado que la administración sistémica de bloqueadores de los receptores de dopamina

tales como el pimozide o el espiperidol, incrementan la receptividad sexual en ratas pretratadas con estrógeno (Everitt y Fuxe, 1977). De la misma manera, inyecciones sistémicas de agonistas de la dopamina tales como el $EH-495$ o la aponorfina, causan un decremento en la receptividad de ratas hembras ovariectomizadas y pretratadas con estrógeno y progesterona (Everitt y Fuxe, 1977).

Uno de los resultados más interesantes que se han obtenido por medio de la manipulación farmacológica de los sistemas dopaminérgicos centrales es la evidencia que apoya la posible influencia de estos sistemas de forma diferencial sobre los componentes pasivos (lordosis) y los componentes activos (comportamiento solícito) de la conducta sexual de la rata hembra. Se encontró que la administración intraventricular de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), que depleta la dopamina y la norepinefrina, causaba un incremento en el coeficiente de lordosis pero no en el comportamiento solícito (Caggiula y Berndon, 1979).

2. NOREPINEFRINA:

Se han hecho relativamente pocos experimentos para

determinar la influencia de la norepinefrina (NE) sobre la regulación del comportamiento sexual de la rata hembra. Se ha sugerido que la norepinefrina tiene un papel excitatorio en la regulación de esta conducta, sin embargo, hay resultados contradictorios probablemente porque la estimulación de los receptores alfa adrenérgicos podría tener un efecto distinto de aquél que se logra al estimular los receptores beta adrenérgicos (Ward, 1975). Se ha demostrado que la administración de clonidina, agonista del receptor α_2 a la norepinefrina, facilita la respuesta de lordosis en conejillos de indias tratados con estrógeno (Crowley, O Donohue, Wachshicht y Jacobowitz, 1978; Hock y Feder, 1977). Aun no se sabe cómo contribuye la neurotransmisión norepinefrínica a la facilitación de la respuesta de lordosis en ratas hembras ovariectomizadas y pretratadas con estrógeno ya que los reportes al respecto proporcionan evidencia experimental contradictoria (McEuen y Parsons 1982). Por ejemplo, Ward (1975), reporta que la aplicación de un bloqueador β adrenérgico, LB-46, en el hipotálamo anterior o posterior, facilita la respuesta de lordosis en ratas hembras pretratadas con estrógeno. Por otra parte, hay investigadores que postulan que decrementos en la transmisión norepinefrínica facilitan el

comportamiento sexual de la rata hembra (Gibenius, Engel, Eriksson, Modigh y Sodersten, 1975). Estos investigadores encontraron que la administración del FLA-63, que es un inhibidor de la dopamina β -hidroxilasa, facilita el período de lordosis en ratas hembras ovariectomizadas y pretratadas con estrógeno. En resumen, el papel de la norepinefrina sobre la inducción de la receptividad sexual en roedores no ha sido bien caracterizado hasta este momento (McEwen y Parsons, 1982).

3. ACETILCOLINA:

Parece ser que los sistemas colinérgicos centrales pueden tener influencia sobre la receptividad sexual de la rata hembra. Se ha reportado que la administración sistémica de nicotina, facilita la respuesta de lordosis en ratas pretratadas con estrógeno. Este efecto facilitador de la nicotina puede ser bloqueado por medio de un tratamiento previo con la mecamilamina, que es un antagonista nicotínico. A partir de lo anterior, se concluye que la neurotransmisión colinérgica nicotínica puede facilitar el comportamiento sexual de la rata hembra (Fuxe, Lofstrom,

Eneroth, Gustafsson, Skett, Holfelt, Weisel y Agnati, 1977).

Por otra parte, se encontraron resultados contradictorios al estimular los receptores muscarínicos colinérgicos. Hay evidencias que apoyan que la estimulación de los receptores muscarínicos por medio de la pilocarpina y la oxotremorina reducen el comportamiento sexual de la rata hembra y este efecto no puede contrarrestarse con la atropina o la escopolamina, los cuales son compuestos anticolinérgicos (Dohanich, Barr, Witcher y Clemens, 1985). Curiosamente, también se ha reportado que la aplicación estereotáxica de un agonista muscarínico en el área preóptica medial, el carbamil- β -metil colina, produce una facilitación de la lordosis. Esta facilitación puede ser bloqueada por antagonistas muscarínicos tales como el sulfato de atropina (Clemens y Dohanich, 1980).

También se han hecho experimentos en los que se estimulan tanto los receptores muscarínicos como los nicotínicos con carbacol. En este caso se produce un incremento en la respuesta de lordosis y esta facilitación puede inhibirse con atropina o escopolamina.

4. SEROTONINA:

Parece ser que la serotonina ejerce un efecto inhibitorio sobre la conducta sexual de la rata hembra. Meyerson y sus colaboradores (1979) observaron que a los animales que se les trataba con precursores de serotonina (5-HT), y además con un inhibidor de la monoaminooxidasa, enzima que media la degradación de las catecolaminas, presentaban una fuerte inhibición de la lordosis y un incremento en los niveles cerebrales de serotonina. A partir de estos trabajos de Meyerson, se ha encontrado una serie de evidencias experimentales que confirman la idea de que existe uno o más sistemas serotoninérgicos que inhiben el comportamiento sexual dependiente de hormonas esteroides. Se ha visto que la administración sistémica de inhibidores de la serotonina tales como el para clorofenilalanina (α -CPA) producen un incremento en el coeficiente de lordosis de ratas ovariectomizadas y pretratadas con estrógeno (Nihenius et. al., 1975). Hay dos puntos que dirigen nuestra atención hacia el papel de la serotonina como inhibidor de la conducta sexual. Estos son, en primer lugar, que el α -CPA sigue facilitando la lordosis cincuenta horas después de la aplicación, ya que a pesar de que otras

catecolaminas ya están en sus niveles normales, la serotonina sigue estando inhibida. En segundo lugar, la facilitación de la receptividad por el pCFA en el mono rhesus puede contrarrestarse por medio de la aplicación del precursor de la serotonina, el 5-hidroxitriptófano (Everitt y Fuxe, 1977). La respuesta de lordosis se inhibe también por medio de la aplicación sistémica de la dietilamida del ácido licérgico (LSD), la cual es un agonista de la serotonina (Meyerson y Malmnas, 1977). A continuación se presenta un cuadro (1.1) tomado de Meyerson y colaboradores (1979) en el que se resume la influencia de las monoaminas sobre la conducta sexual de la rata hembra:

R. DE LORDOSIS	DA		NE		SHT	
	I	D	I	D	I	D
A: ACTIVADA CON BE + PROGESTERONA A NIVEL SUBMAXIMO	↓		↓	↓	↓	↓
B: APLICACION DE BE EXCLUSIVAMENTE		↑	↑	↑		↑

cuadro 1.1 tomado de Meyerson y colaboradores (1979)

I=incremento en los niveles de la monoamina

D=decremento en los niveles de la monoamina

?=No se ha visto efecto alguno pero pudiera aparecer

BE=Benzoato de estradiol

↑ incremento en la respuesta de lordosis

↓ decremento en la respuesta de lordosis

E. INTERACCION ENTRE LOS ESTEROIDES OVARIOS Y LOS NEUROTRANSMISORES EN EL CONTROL DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA HEMBRA

Las hormonas esteroideas secretadas por las glándulas de la corteza adrenal y por las gónadas influyen en forma definitiva tanto en el funcionamiento neuronal como en el comportamiento. Hay estudios que demuestran que los esteroides ováricos afectan los mecanismos de síntesis, degradación, liberación y retome además de la sensibilidad postsináptica a las catecolaminas (Nock y Feder, 1981; Crowley y Zelman, 1981).

Por otra parte, existen evidencias experimentales que indican que los neurotransmisores están involucrados en la regulación de los efectos de los esteroides sobre el sistema nervioso. Por ejemplo, se ha visto que cambios inducidos por algunas drogas en los sistemas de neurotransmisión, causan una alteración en la forma e intensidad de los efectos de los esteroides sobre conductas tales como la reproducción y la agresión (Nock y Feder, 1981; Crowley y Zelman, 1981).

A partir de lo anteriormente mencionado, se han derivado varias posturas en lo que se refiere a la interacción entre

hormonas y neurotransmisores. La primera es que los esteroides afectan la neurotransmisión y la segunda es que los neurotransmisores afectan la secreción de los esteroides. Sin embargo, últimamente se ha propuesto una tercera posibilidad: La acción de los esteroides sobre los tejidos está modulada por los neurotransmisores (Nock y Feder, 1981). A continuación se presentan evidencias experimentales que apoyan las posturas antes mencionadas.

1. EFECTOS DE LOS ESTEROIDES OVARICOS SOBRE LOS NEUROTRANSMISORES:

Las hormonas esteroideas tanto adrenales como gonadales actúan sobre el cerebro y alteran tanto el comportamiento como las funciones neuroendocrinas. Por ejemplo, en las hembras de muchas especies de vertebrados, los estrógenos influyen sobre el cerebro y la glándula pituitaria y de esta forma se da la ovulación y la receptividad sexual (McEwen y Parsons, 1982).

Las hormonas esteroideas pueden alterar la actividad de las células nerviosas tanto por acción directa sobre la membrana como a nivel del genoma a través de receptores

intracelulares. Se ha visto que los efectos directos de los estrógenos sobre la célula son, por lo general, de corta latencia y duración. Por ejemplo, si se aplica hemisuccinato de 17 β -estradiol en el área preoptica o en el hipotálamo por medio de iontoforesis, en pocos segundos se inhibe el disparo de la célula (Belly, Boss y Dudley, 1977). Los efectos indirectos son de una mayor latencia y duración que los efectos directos. Por ejemplo, la activación de la receptividad sexual inducida por el estradiol en las ratas hembras tiene una latencia de 18-24 horas y perdura hasta 24-36 horas pero esta activación puede bloquearse de forma reversible por inhibidores de la síntesis de proteínas y del RNA (Parsons, MacLusky, Pfaff y McEwen, 1980).

Hay efectos de los esteroides que son de duración y latencia media. Este es el caso de la facilitación de la receptividad y la proceptividad sexual en ratas tratadas con progesterona después de haberles suministrado estrógeno. Esta facilitación puede darse de 30 a 60 minutos después de la administración de progesterona y perdurar por algunas horas. Sin embargo, los efectos facilitatorios de la progesterona sobre la conducta sexual de la rata hembra, pueden ser bloqueados de forma reversible por medio de la anclomicina, la cual es un inhibidor de la síntesis protéica

(Rainbow, Davis y McEwen, 1980).

Además de clasificarse como directos e indirectos, los efectos de las hormonas esteroideas también pueden dividirse en primarios y secundarios. Los efectos primarios son los causados por la acción directa entre una hormona y una célula nerviosa mientras que los secundarios son los que están mediados por una hormona. Por ejemplo, la prolactina, que se secreta como resultado de una estimulación provocada por el estradiol es un mediador de un gran número de los efectos del estrógeno sobre el recambio de los neurotransmisores cerebrales. A continuación se presenta un esquema (fig 1.4) que resume los efectos de las hormonas esteroideas sobre la célula nerviosa tanto a nivel membranaral (efectos directos) como a nivel del genoma (efectos indirectos). Los efectos directos (línea punteada) comprenden el efecto de las hormonas sobre la membrana pre o post sináptica, lo que altera el funcionamiento de los receptores o la permeabilidad al neurotransmisor o a sus precursores. Por otra parte, los efectos indirectos (línea continua), comprenden el efecto de las hormonas sobre la síntesis de proteínas, las cuales, después de desplazarse por medio de transporte axonal o dendrítico, pueden participar en eventos pre o post sinápticos.

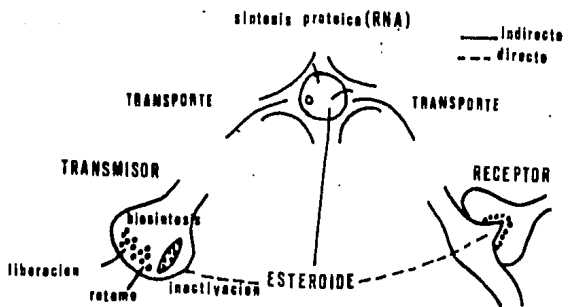


Fig. 1.4. Efectos directos e indirectos de las hormonas esteroideas sobre la célula nerviosa (Esquema tomado de McEwen y Parsons, 1982).

En lo que se refiere a los efectos de los esteroides ováricos sobre los neurotransmisores se tiene lo siguiente: Se ha reportado que el tratamiento con estrógeno incrementa el recambio de la dopamina en la eminencia media (Fuxe et

al., 1977). Por otra parte, se encontró que el estrógeno induce un decremento en el recambio de la dopamina en algunos núcleos basales del cerebro anterior (Crowley et al., 1978). En el cuerpo estriado, importante área de proyección dopaminérgica, se ha encontrado un incremento en el recambio de dopamina en hembras tratadas con estrógeno ya que ratas ovariectomizadas y tratadas con 17β -estradiol (30 ng) mostraron un incremento en los metabolitos de la dopamina DOPAC (ácido dihidroxifenilacético) y HVA (ácido homovalínico) 30 minutos después de la administración de esta hormona (Di Paolo y Kouillard, 1985). Por otra parte, hay evidencias experimentales que apoyan la hipótesis de que las secreciones gonadales causan un decremento en el recambio de la norepinefrina cerebral (Anton-Tay y Wurman, 1970). Debe tenerse presente que en algunos núcleos hipotalámicos, los incrementos en el recambio de la norepinefrina producidos por el estradiol, pueden ser revertidos por la progesterona mientras que en otros núcleos hipotalámicos lo que se produce con el estradiol es un decremento en el recambio de la norepinefrina, el cual, también puede ser revertido por la progesterona (Anton-Tay y Wurman, 1970).

En lo que se refiere a la serotonina, se ha demostrado

que los niveles de este neurotransmisor cambian durante el ciclo estral pero su recaptura no se ha podido alterar por medio del tratamiento con estrógeno y progesterona (Mc Ewen y Parsons, 1982). Los efectos de los esteroides sobre el recambio de algunos neurotransmisores puede ser el resultado de alguna acción ya sea sobre la membrana celular o bien sobre el genoma. Por otra parte, también se postula que estos efectos pueden estar mediados por otras hormonas tales como la hormona estimulante del folículo y la prolactina (McEwen y Parsons, 1982).

Además de tener efecto sobre el recambio de algunos neurotransmisores, las hormonas gonadales también influyen en la neurosecreción. Hay evidencias experimentales de que altas concentraciones de 17β -estradiol (100-20000 ng) incrementan el eflujo de DA y NE en el hipotálamo (Paul, Azarod, Saavedra y Skolnick, 1979). El eflujo de catecolaminas inducido por el estrógeno puede deberse a la acción de las hormonas sobre la membrana afectando su fluidez o propiciando otros cambios que afectan la liberación del neurotransmisor (McEwen y Parsons, 1982).

Las hormonas gonadales también influyen en los mecanismos de retome del neurotransmisor. Estos mecanismos son importantes para remover al neurotransmisor de lugares

cercanos a los receptores pre y postsinápticos, lo que por consecuencia, termina con la acción de los neurotransmisores sobre la membrana (Iversen, 1971). Se ha reportado que la aplicación de estradiol y progesterona en rebanadas de hipotálamo in vitro, inhiben el retome de dopamina, serotonina y norepinefrina (Enderaby y Wilson, 1974). Por otra parte, el tratamiento con estrógeno in vivo en ratas ovariectomizadas incrementa el retome de NE en rebanadas de hipotálamo in vitro. Otro estudio demostró que el tratamiento de estrógeno seguido por progesterona en ratas ovariectomizadas in vivo, causa un decremento de la DA en las mismas rebanadas. De acuerdo a otros experimentos, el tratamiento de estradiol seguido de progesterona in vivo, causa que se de un incremento en el retome de la DA in vitro en el área preóptica y en el septum de ratas ovariectomizadas (McEwen y Parsons, 1982). Es importante mencionar que los incrementos monoaminérgicos que dependen del estrógeno solamente se pueden detectar a ciertas horas del día y en ciertas subregiones del hipotálamo, lo que sugiere que los efectos de los esteroides sobre la recaptura son extremadamente complejos.

Las hormonas esteroideas también actúan sobre los receptores de los neurotransmisores. En ratas

ovariectomizadas, el tratamiento con estrógeno incrementa el nivel de receptores β -adrenérgicos, muscarínicos, colinérgicos y serotoninérgicos en el hipotálamo pero no en otras regiones cerebrales que no contienen receptores al estrógeno (McEwen y Parsons, 1982). Parece haber, por lo menos, cuatro formas en las que las hormonas esteroideas, especialmente el estrógeno, pueden alterar los receptores a los neurotransmisores: La primera es compitiendo directamente por el receptor, pero esto se da con concentraciones tan altas de esteroideas que es poco probable que este mecanismo se llegue a dar in vivo. La segunda es influyendo sobre algunas propiedades de la membrana para alterar la disposición de receptores para determinado ligando. La tercera podría ser la inducción de la formación de un receptor al actuar sobre el genoma, esto último se infiere a través de la existencia de un incremento en la proporción de estrógeno que se liga a su receptor después de un tratamiento con estrógeno in vivo.

2. EFECTOS DE LOS NEUROTRANSMISORES SOBRE LOS ESTEROIDES:

Hace más de cuarenta años, se propuso por primera vez una relación entre las hormonas esteroideas y el

comportamiento sexual de los roedores (Dempsey, Hertz y Young, 1936). Por otra parte, se ha encontrado que si se administran drogas que interfieren con la transmisión noradrenérgica, tales como la fenotiazina (agonista del receptor α adrenérgico) o el U-14,624 (inhibidor de la dopamina β hidroxilasa), se bloquea la respuesta de lordosis inducida por el estradiol y la progesterona. De forma contraria, la administración de una droga que estimule la transmisión noradrenérgica, tal como la clonidina (agonista del receptor α adrenérgico), potencia la respuesta de lordosis (Nock y Feder, 1981). Lo anteriormente mencionado, pone de manifiesto una posible relación entre las hormonas esteroideas y los neurotransmisores. Con el propósito, de estudiar esta relación, Nock y Feder (1981), realizaron un experimento para determinar los efectos de un inhibidor de la dopamina β hidroxilasa (U-14,624) sobre los receptores de los prostágenos en el hipotálamo, el área preóptica, la corteza cerebral y el mesencéfalo. Con este propósito, hembras de los conejillos de indias fueron ovariectomizadas y tratadas con benzoato de estradiol. Treinta y cuatro horas después se les administró U-14,624. Doce horas después se estudió el tejido cerebral y se vio que el U-14,624 no había afectado la concentración de los

receptores a los prostágenos ni en el área preóptica, ni en la corteza ni en el mesencéfalo. Sin embargo, había causado una reducción del 35% en la concentración de estos receptores en el hipotálamo. Cuando esta misma droga se administró in vitro, no causó efecto alguno sobre los receptores a los prostágenos, por lo que se piensa que su efecto no se puede atribuir exclusivamente a la interacción directa entre el fármaco y los receptores a los prostágenos. El efecto del U-14,624 puede ser revertido por medio de la clonidina (agonista del receptor α adrenérgico) por lo que se piensa que a pesar de que el U-14,624 afecta otros sistemas de neurotransmisión tales como el de la serotonina y el de la dopamina, sus efectos se pueden atribuir principalmente a su interacción con el sistema noradrenérgico. A partir de esta investigación se ha pensado que es probable que los cambios en la transmisión noradrenérgica alteren la sensibilidad de las neuronas hipotálámicas a los prostágenos (Nock y Feder, 1981). La acción del estrógeno sobre el hipotálamo de la rata también está influenciado por la actividad neural ya que la deafferentación completa del hipotálamo causa una reducción del 50% en la concentración de receptores citoplasmáticos de estrógeno (Carrillo y Sheridan, 1980).

Se ha encontrado que un gran número de cuerpos celulares en el hipotálamo que son capaces de concentrar esteroides radioactivos, están rodeados de terminales

catecolaminérgicas. Esta relación sugiere que puede haber una contribución de las catecolaminas en la regulación de los efectos del estrógeno sobre el hipotálamo (Heritage, Stumpf, Sar y Grant, 1980). El tratamiento con fenotiazinas, las cuales bloquean los receptores a las catecolaminas, causan una reducción en el retome de estradiol radioactivo en la eminencia media (Shani, Givant y Sulman, 1971). Contrariamente, la apomorfina, la cual estimula los receptores dopaminérgicos, incrementa el retome de estradiol marcado en ciertas áreas hipotalámicas (Hope y Woolley, 1980). A partir de las evidencias experimentales mencionadas, se puede concluir que existe una interacción entre los neurotransmisores y las hormonas, sin embargo, los mecanismos mediante los cuales se da ésta, aun no son bien conocidos. Se ha postulado que los cambios en la neurotransmisión alteran el metabolismo de los esteroides en los tejidos a los que afectan (Nock y Feder, 1981). Otra posibilidad es que cambios en la neurotransmisión modifiquen la actividad a nivel del genoma causando cambios en la síntesis protéica (Nock y Feder, 1981). Es necesario acumular más evidencia experimental para determinar los posibles mecanismos mediante los cuales la neurotransmisión influye sobre la acción de los esteroides.

C A P I T U L O I I

ACIDO GAMMA AMINO BUTIRICO

En 1950, Eugene Roberts encontró por primera vez la presencia del GABA (ácido gamma amino butírico) en el cerebro de los mamíferos. En primera instancia, se pensó en GABA como un posible metabolito en el ciclo del ácido glutámico. Más tarde, Bazemore, Elliot y Florey (1957), sugirieron que podría ser un neurotransmisor. A partir de esto, se han realizado diversas investigaciones pero, aún ahora, no se han encontrado pruebas concluyentes que determinen el papel que juega el GABA en el sistema nervioso central de los mamíferos. Existe una gran cantidad de evidencia experimental que apoya la hipótesis de que el GABA que se encuentra en el cerebro funciona como un neurotransmisor inhibitorio y muy probablemente, influye en la patogénesis de la esquizofrenia y otros desordenes conductuales (Cooper, Bloom y Roth, 1982).

A. DISTRIBUCION DEL ACIDO GAMMA AMINOBUTIRICO:

En los mamíferos, el ácido gamma aminobutírico se encuentra en altas concentraciones en el cerebro y en la médula espinal pero está completamente ausente o en muy pequeñas concentraciones en los tejidos y nervios periféricos. La concentración de GABA en el sistema nervioso central es del orden de μ moles/gr. (Cooper, Bloom y Roth, 1982). Es importante mencionar que la concentración del GABA en el cerebro es de 200 a 1000 veces mayor que la concentración de otros neurotransmisores tales como la dopamina, la noradrenalina, la acetilcolina y la serotonina (Siegel, 1972). Parece ser que el ácido gamma aminobutírico se encuentra en la mayoría de las interneuronas inhibitorias del sistema nervioso central. A continuación se presenta un cuadro (2.1.) modificado de Cooper et al., (1982) en el que se muestran las regiones cerebrales que contienen las concentraciones más altas y más bajas del GABA en el sistema nervioso central.

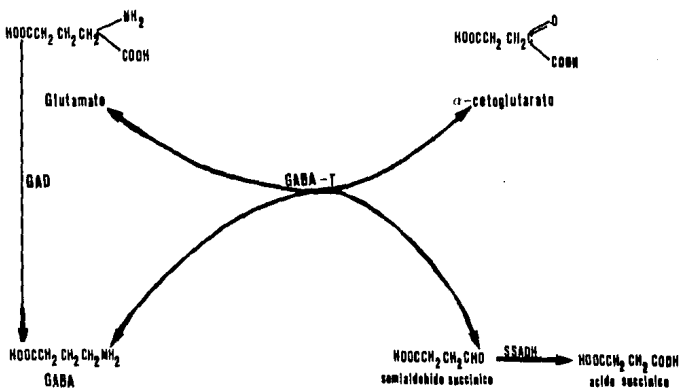
REGION CEREBRAL

	substancia nigra
ALTAS	globus pallidus
	hipotálamo
	tálamo lateral
	corteza occipital
BAJAS	corteza frontal
	corteza motora
	tálamo anterior
	corteza cerebelar

Cuadro 2.1. Regiones cerebrales que presentan concentraciones altas y bajas de ácido gamma aminobutírico.

B. SINTESIS Y DEGRADACION DEL ACIDO GAMMA AMINO BUTIRICO:

La glucosa y algunos aminoácidos son precursores del GABA y entran en el circuito metabólico del mismo. La síntesis del GABA se da a partir del glutamato por medio del GAD (descarboxilasa del ácido glutámico). La degradación del GABA se lleva a cabo gracias a una transaminación por medio de la GABA-T (transaminasa oxo glutarato) para formar semialdehído succínico, el cual se oxida rápidamente a ácido succínico por medio de la SSADH (deshidrogenasa de semialdehído succínico) para que vuelva a entrar al ciclo de Krebs. El ciclo se inicia nuevamente cuando el α -cetoglutarato, intermediario del ciclo de Krebs, sufre una transaminación, pasa a formar ácido glutámico y este, a su vez, se transforma en glutamato, precursor inmediato del GABA (Siegel, 1972). A continuación se presenta un cuadro (2.2) tomado de Siegel (1972) que muestra el circuito metabólico del GABA.



Esquema (2.2) Metabolismo del GABA (Siegel, 1972)

Los componentes del circuito metabólico del GABA tienen una localización intracelular la cual se muestra a continuación en la figura (2.1)

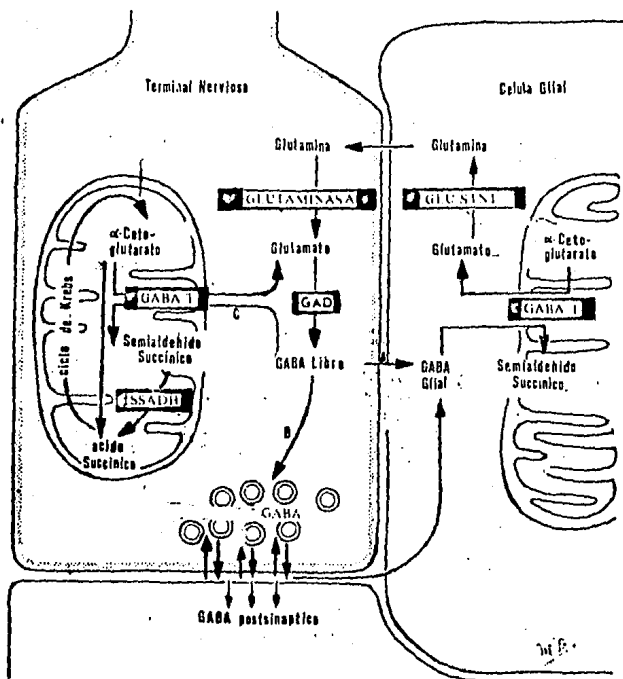


Fig. 2.1. Localización intracelular de los componentes del circuito metabólico del GABA. Esquema modificado de Siegel, 1972).

A continuación se explicará la figura anterior (2.1).

1. A partir del α -cetoglutarato formado en las mitocondrias de las células gliales se forma glutamato por medio de la enzima GABA-T mitocondrial.
2. El glutamato se transforma en glutamina por medio de la enzima glutamin sintetasa. La glutamina pasa de la célula glial a la neurona.
3. Ya en la neurona, la glutamina vuelve a transformarse en glutamato por medio de la enzima glutaminasa del citoplasma.
4. A partir del glutamato se forma GABA libre por medio de la GAD (descarboxilasa del ácido glutámico), la cual se encuentra presente solamente en las neuronas GABAérgicas.
5. El GABA libre puede tomar tres rutas distintas:
 - A. Regresar a las células gliales, entrar a las mitocondrias y convertirse en semialdehído succínico por medio de GABA-T.
 - B. Llegar a la terminal presináptica para después ser liberado a la terminal postsináptica.
 - C. Entrar a la mitocondria de la célula nerviosa, transformarse en semialdehído succínico por medio de GABA-T a glutamato (precursor inmediato de GABA) para que se forme GABA libre y se llegue de nuevo a cualquiera de las tres rutas anteriormente mencionadas (A,B,C).

C. RECEPTORES GABAÉRGICOS:

El término de "receptor GABAérgico" se refiere a un sitio de reconocimiento del GABA en las membranas postsinápticas, el cual, al ser ocupado por GABA o por un agonista apropiado, cambia la permeabilidad de la membrana para ciertos iones inorgánicos, especialmente para el cloro. Este cambio en la permeabilidad al cloro, da como resultado una hiperpolarización en la neurona receptora, en el caso de una inhibición postsináptica o una depolarización, si se trata de una inhibición presináptica (Cooper et al., 1982).

Con base en diversos estudios, los receptores del GABA se han clasificado en dos grupos distintos. El primer grupo, lo conforman los receptores sensibles a antagonistas tales como la bicuculina y reciben el nombre de receptores GABA_A. El segundo grupo, está constituido por receptores insensibles a antagonistas competitivos tales como el baclofen y el 5-etilmuscimol. Este último tipo de receptores se encuentra tanto a nivel pre como postsináptico y reciben el nombre de receptores GABA_B (Bowery, Hill, Hudson, Price, Turnbull y Wilkin, 1984).

A continuación se presenta un cuadro (2.3) en el que se

comparan los dos tipos de receptores al GABA:

GABA _A	GABA _B
Sensibles a la bicuculina y a la picrotoxina	No son sensibles a la bicuculina
Ligados a mecanismos dependientes de cloro	No se relacionan con los canales de cloro

Cuadro (2.3) Características de los receptores GABAérgicos.

D. FARMACOLOGIA DEL GABA:

Hay drogas que pueden afectar las funciones GABAérgicas a través de su interacción a distintos niveles tanto en la pre como en la postsinapsis. A continuación se presenta un esquema (Fig. 2.2) que ilustra los posibles sitios de acción de una droga sobre la neurona GABAérgica:

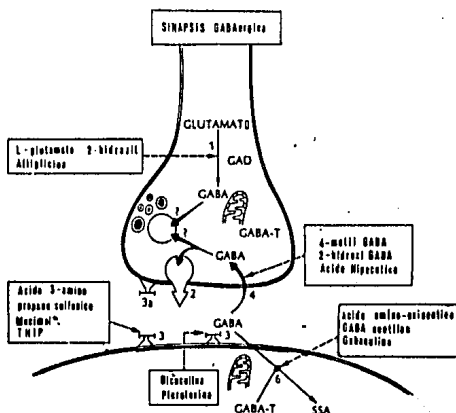


Fig. 2.2. Posibles sitios de acción de una droga sobre la neurona GABAérgica (Cooper et al., 1982)

SITIO 1: SINTESIS ENZIMATICA:

La descarboxilasa del acido glutamico (GAD) puede ser inhibida por varias hidrazinas. Los inhibidores del GAD más selectivos son el L-glutamato-2-hidrazil y la aliflicina.

SITIO 2: LIBERACION:

Parece ser que la liberacion del GABA es calcio-dependiente y no se han encontrado inhibidores de este proceso.

SITIO 3: INTERACCION CON LOS RECEPTORES POSTSINAPTICOS:

La bicuculina y la picrotoxina bloquean la accion del GABA en los receptores postsinápticos. El ácido 3 aminopropano sulfónico y el muscimol parecen ser agonistas efectivos del GABA a nivel tanto postsináptico como de los autoreceptores.

SITIO 3a: AUTORECEPTORES PRESINAPTICOS Parecen estar involucrados en la liberacion del GABA.

SITIO 4: RETORNO:

Parece ser que en el cerebro, el GABA es tomado por la

terminal presináptica por medio de un mecanismo dependiente de sodio, el cual, puede ser inhibido por drogas tales como el 4-metil-GABA y el 2-hidroxi-GABA.

SITIO 5: METABOLISMO:

El GABA se metaboliza por medio de la transaminasa del GABA (GABA-T). Se ha visto que el ácido amino-oxiacético, la GABAculina y el gamma acetilén GABA son inhibidores de la GABA-T. (Cooper et al, 1982).

Recientemente, se ha puesto especial interés en el estudio de la interacción entre ciertas drogas y los receptores GABAérgicos. Las drogas que interactúan con los receptores del GABA pueden ser de dos tipos: agonistas o antagonistas. Se sabe que la acción del GABA puede ser antagonizada ya sea de forma directa, compitiendo con el GABA por el receptor como sería el caso de la bicuculina, o de forma indirecta no competitiva, modificando al receptor o inhibiendo el ionoporo activado por GABA, como en el caso de la picrotoxina. Por otra parte, los agonistas del GABA también pueden actuar de dos maneras: estimulando directamente a los receptores GABAérgicos como el muscimol,

el isoguvacine y el THIP; o interactuando indirectamente ya sea incrementando la cantidad de GABA que llega al receptor o alterando el acoplamiento entre el receptor del GABA y el ionoporo, induciendo, de esta forma, un cambio en la permeabilidad al cloro. También hay drogas que interactúan a nivel presináptico como la gabaculina (inhibe a la GABA-T) y el baclofen (causa la liberación del GABA de los almacenes intracelulares) (Cooper et. al., 1982)

E. INFLUENCIA DEL GABA SOBRE OTROS NEUROTRANSMISORES:

Aunque las neuronas GABAérgicas funcionan en regiones cerebrales específicas, ejercen su acción en todo el cerebro humano ya que al parecer, todas las vías neuronales en el cerebro de los mamíferos son inhibidas por el GABA (Curtis, 1983). De esta forma, el GABA interactúa con distintos neurotransmisores y su acción sobre algunos de ellos se describe a continuación.

1. INFLUENCIA DEL GABA SOBRE LA DOPAMINA (DA):

Se ha encontrado evidencia que apoya la idea de que el GABA inhibe circuitos dopaminérgicos. La aplicación iontoforética del GABA o de los agonistas de sus receptores, como por ejemplo el muscimol, inhiben el disparo de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra y en el área ventral tegmental (Garbutt y Van Kammen, 1983). Por otra parte, la estimulación eléctrica del núcleo caudado inhibe las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra mientras que la estimulación del núcleo accumbens inhibe las células dopaminérgicas del área ventral tegmental y este efecto puede ser contrarrestado por la aplicación de bicuculina, agonista del GABA (Gale y Casu, 1981). También existen estudios que sugieren que de forma contraria, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y del área ventral tegmental pueden ser activadas por GABA ya que la administración sistémica de muscimol en la rata produce un incremento en el disparo de las neuronas dopaminérgicas en el pars compacta de la sustancia nigra. Sin embargo, esto no sucede en las neuronas dopaminérgicas de la pars reticulata, en donde la administración sistémica de muscimol, causa una inhibición (Waszczak y Walters, 1980).

Se ha reportado que el GABA tiene efectos sobre la síntesis y la liberación de la dopamina. Parece ser que el GABA tanto incrementa como hace decrecer el recambio de la dopamina dependiendo de la región cerebral estudiada, de la duración de la estimulación y de los antagonistas dopaminérgicos administrados (Garbutt y Van Kammen, 1983). El GABA actúa en varias regiones e influye en la actividad dopaminérgica. El resultado final de esta influencia representa una integración de varias acciones, por lo que no se limita exclusivamente a una inhibición monosináptica (Garbutt y Van Kammen, 1983).

2. INFLUENCIA DEL GABA SOBRE LA ACETILCOLINA (ACh).

El GABA ejerce una influencia inhibitoria en la actividad colinérgica del cuerpo estriado, por lo tanto, la administración sistémica de agonistas de los receptores del GABA tienen los siguientes efectos:

Incrementan las concentraciones de acetilcolina en el cuerpo estriado y reducen la formación de ACh a partir de piruvato en rebanadas del cuerpo estriado (Bartholini, Scatton, Worms, Zivkovic y Lloyd, 1981). La reducción de la

transmisión colinérgica por medio de GABA-miméticos parece estar mediada por mecanismos internos del cuerpo estriado. Por lo tanto, la infusión del GABA o del muscimol dentro del cuerpo estriado, incrementa las concentraciones de acetilcolina. De modo contrario, la infusión de picrotoxina en el mismo lugar, reduce los niveles de acetilcolina y antagoniza el incremento de este mismo neurotransmisor causado por la infusión de muscimol (Bartholini et al., 1981).

El GABA también ejerce una influencia inhibitoria sobre la actividad de las neuronas colinérgicas en las áreas límbicas (núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, corteza frontal e hipocampo). Por lo tanto, la administración de agentes GABAérgicos inducen un incremento en la concentración de acetilcolina de esta área (Scatton y Bartholini, 1980).

La participación directa de mecanismos dopaminérgicos en el decremento de la transmisión colinérgica de Ach mediado por el GABA es poco probable ya que no hay influencias dopaminérgicas aparentes en las neuronas que contienen acetilcolina en el sistema límbico. Parece ser que el GABA puede influir en el recambio de la Ach actuando directamente sobre las células colinérgicas del sistema límbico, como lo

sugieren distintas evidencias tanto histológicas como bioquímicas. En el núcleo accumbens y en el tubérculo olfatorio, el GABA parece estar presente principalmente en interneuronas y la distribución de las terminales del GABA coinciden con la inervación de acetilcolina (Walaas y Fonnum, 1978).

3. INFLUENCIA DEL GABA SOBRE LA SEROTONINA (5-HT):

Parece ser que el GABA ejerce una influencia inhibitoria sobre la transmisión serotoninérgica del cuerpo estriado, por lo tanto, la administración sistémica de progabide, agonista GABAérgico, disminuye la síntesis de la serotonina en el cuerpo estriado (Nishikawa y Scatton, 1983). Así mismo, si se incrementan los niveles del GABA en el espacio sináptico por medio de GAG, inhibidor de la transaminasa del GABA, se produce una disminución en la acumulación de 5-HT en el cuerpo estriado (Nishikawa y Scatton, 1983).

4. INFLUENCIA DEL GABA SOBRE LA PRODUCCION DE NUCLEOTIDOS CICLICOS:

El baclofen y otros agonistas del receptor GABA tienen

poco o ningún efecto sobre la producción de AMPc en rebanadas cerebrales. Sin embargo, estos mismos agonistas aplicados junto con norepinefrina, histamina o adenosina, potencian la producción de AMPc. Por otra parte, los agonistas del receptor GABA (THIP e Isoguvacina), no tienen efecto ni en la producción basal de AMPc ni en la producción de AMPc inducida por la norepinefrina. A partir de lo anteriormente mencionado, Enna y Karbon (1984), concluyen que la activación de los receptores GABA regulan la responsividad de los sistemas que generan nucleótidos cíclicos sin influir directamente sobre los mismos.

F. APLICACIONES CLINICAS DEL GABA:

Se cree que la esquizofrenia surge de una compleja interacción entre el funcionamiento de los neurotransmisores y el medio psicosocial que rodea al individuo. De los neurotransmisores estudiados en relación con esta enfermedad, la dopamina ha causado gran interés. Carlsson y

Lindqvist (1963) propusieron por primera vez que la dopamina está íntimamente relacionada con la esquizofrenia ya que los medicamentos antipsicóticos actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos y la administración de dopamina en el cerebro de voluntarios normales y de pacientes esquizofrénicos induce un comportamiento de tipo psicótico (Carlsson, 1978). Sin embargo, a pesar de ser muy atractiva, la hipótesis de la dopamina también tiene algunas debilidades: La primera es que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en pacientes psicóticos no siempre aminora sus síntomas psicóticos ya que el 30% de los mismos recaen y otros quedan muy perturbados. La segunda debilidad es que la D-anfetamina no empeora la esquizofrenia consistentemente, a veces, en lugar de empeorar, los pacientes mejoran (Carbutt y Van Kammen, 1983). Tomando en cuenta que la hipótesis de la dopamina tiene estas debilidades, Eugene Roberts (1983) mencionó por primera vez que el GABA podría tener algún papel importante en el desarrollo de la esquizofrenia y postuló la hipótesis del desbalance del GABA, en la cual se propone que bajos niveles del GABA causan un estado de desinhibición que produce síntomas esquizofrénicos. Se pensó que el GABA podría ser útil en el tratamiento de la esquizofrenia porque este neurotransmisor parece inhibir la actividad

dopaminérgica. Sin embargo, en la actualidad, hay mucha evidencia experimental que apoya que el GABA tiene efectos opuestos (Garbutt y Van Kammen, 1983) y no se ha podido demostrar ni bioquímicamente ni farmacológicamente la existencia de alguna alteración en el sistema GABAérgico en la esquizofrenia, probablemente por falta de agonistas GABAérgicos que no sean tóxicos y por la gran complejidad de este sistema (Garbutt y Van Kammen, 1983). Con el propósito de encontrar una alternativa en el tratamiento de la esquizofrenia se han hecho estudios clínicos sobre el papel del GABA en esta enfermedad. El baclofen (ó-clorofenil GABA) fue el primer agente GABAérgico que se probó para controlar la esquizofrenia y en los primeros estudios resultó ser positivo (Frederiksen, 1975). Sin embargo, ensayos subsecuentes, no pudieron confirmar los efectos terapéuticos de este fármaco en los padecimientos esquizofrénicos (Davis, Hollister y Berger, 1976).

Además de relacionarse con la esquizofrenia, el GABA también ha sido implicado directa o indirectamente en la patogénesis de enfermedades tales como la epilepsia, el mal de Parkinson, la Diskinesia, la demencia senil y la enfermedad de Huntington (Cooper et al., 1981). En lo que se refiere a la epilepsia, se han obtenido resultados

positivos al tratarla con progabide, el cual es un agonista GABAérgico (Zivcovic, Scatton, Wornes, Lloyd y Bartholini, 1983). En modelos experimentales con ratas, se ha visto que el incremento en el GABA o la estimulación de sus receptores en sustancia nigra, evita la aparición de crisis epilépticas inducidas por electrochoques o convulsivantes (Iadarola y Gale, 1982). Por otra parte, parece ser que en pacientes humanos que padecen una epilepsia intratable, existen deficiencias GABAérgicas en el tejido cerebral donde se localiza el foco (Lloyd, Arbilla, Beaumont, Briley, De Montis, Scatton, Langer y Bartholini, 1982).

En otros experimentos, se ha encontrado que algunos agonistas GABAérgicos tales como el progabide y el muscimol, tienen un efecto terapéutico en casos de diskinesia tardía y de diskinesia provocada por L-DOPA (Tamminga, Crayton y Chase, 1979; Zivcovic et. al., 1983). Además, mediante estudios fisiológicos de pacientes con la enfermedad de Huntington, se han observado cambios degenerativos que incluyen una pérdida celular progresiva aparentemente, de células GABAérgica (Bird e Iverse, 1974).

La interacción entre el GABA y la dopamina es muy compleja y por lo tanto, no es fácil predecir el efecto neto del GABA sobre algún comportamiento mediado por la

dopamina. Debido a esto, se requiere de experimentos conductuales para determinar dicho efecto. Incrementando la actividad dopaminérgica del cerebro, se pueden inducir ciertos comportamientos específicos y reproducibles entre los cuales se encuentran las estereotipias, la activación locomotriz y la conducta de giro. Disminuyendo la actividad dopaminérgica aparece la catalepsia (Garbutt y Van Kammen, 1983). Sin embargo, los efectos del GABA sobre las conductas anteriormente mencionadas son contradictorias por lo que la relación entre el GABA y la dopamina, es aun tema de controversia y estudio.

4. EFECTOS DEL GABA SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL:

La conducta sexual ha sido ampliamente estudiada tanto en ratas hembras como en ratas machos, y se sabe que este comportamiento está íntimamente relacionado con ciertos sistemas de neurotransmisión entre los que se encuentra el sistema dopaminérgico. Sin embargo, la relación del GABA

con respecto a la conducta sexual ha sido poco estudiada. Tomando en cuenta la conducta sexual como un modelo conductual, se podría intentar la relación del GABA con distintos neurotransmisores. Esta fue la idea de Águirre y Parodis (1985), quienes estudiaron por primera vez los efectos de las drogas GABAérgicas sobre la conducta sexual de la rata macho y encontraron que el GABA ejerce una inhibición de la conducta sexual de la rata macho y que los distintos receptores al GABA tienen distintas funciones ya que, según estos autores, el receptor GABA es el responsable de la acción inhibitoria ejercida sobre la conducta sexual mientras que el receptor GABA parece estar relacionado con la actividad anticonvulsivante de las drogas GABAérgicas. De esta forma, se puede concluir que ambos receptores tienen efectos distintos sobre la conducta, lo cual, tiene implicaciones importantes tanto en el campo de la neurofarmacología como en el de farmacología clínica. Tomando en cuenta que existe solamente un trabajo en donde se estudia la relación entre el GABA y conducta sexual y que no existe ningún trabajo similar en las hembras, se ha dedicado la presente investigación a dicho tema.

C A P I T U L O III

TRABAJO EXPERIMENTAL

A. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La conducta sexual de la rata hembra ha sido ampliamente estudiada por lo que se conocen tanto sus patrones conductuales como su control endocrino y neuroendocrino. Debido a esto, se ha utilizado en diversas investigaciones como modelo conductual para el estudio de los efectos de algunas drogas sobre el sistema nervioso central.

En este experimento, se ha tomado la conducta sexual de la rata hembra como un modelo conductual para ver los efectos de las drogas GABAérgicas sobre algunos sistemas de neurotransmisión, especialmente el dopaminérgico. Si se sabe que incrementos en la actividad dopaminérgica causan un decremento en la respuesta de lordosis y viceversa. Podría esperarse que si el GABA tradicionalmente se considera como un inhibidor de la dopamina, entonces la administración de agentes GABAérgicos estimularan la respuesta de lordosis.

Para investigar este asunto, se decidió administrar algunos agonistas GABAérgicos y cuantificar la respuesta de lordosis bajo condiciones hormonales controladas. En caso de que la relación entre el GABA y la dopamina llegara a darse de la forma esperada, se podría inferir que el GABA inhibe ciertos circuitos de neuronas dopaminérgicas, lo que tendría grandes implicaciones clínicas ya que podría considerarse al ácido gamma aminobutírico como una alternativa en el tratamiento de desordenes relacionados con un incremento en la actividad dopaminérgica tales como la esquizofrenia, la enfermedad de Huntington y la diskinesia.

B. METODO

1. SUJETOS:

215 ratas hembras de la cepa Wistar cuyos pesos variaron entre 200 y 300 gramos se colocaron por pares en cajas de acrílico permitiéndoles libre acceso a la comida y al agua y sometiéndolas a un ritmo artificial de luz-oscuridad (doce

horas cada fase). Bajo anestesia por éter, se ovariectomizaron por lo menos 15 días antes de iniciar el tratamiento tanto hormonal como con las distintas drogas GABAérgicas.

2. DROGAS Y HORMONAS:

DROGAS:

ERACLOFEN: (β -clorofeni GABA). Ciba Geigy, Basilea, Suiza. Se disolvió en NaCl acidificándolo, cuando fuera necesario, con una gota de ácido acético glacial y calentándolo hasta obtener una solución homogénea.

THIP: (4,5,6,7-tetrahidroisoxasolo-5,4c-piridin-3ol HCl), Lundbeck, Copenhague, Dinamarca. Se disolvió en NaCl fisiológico.

GAG: (Gamma-acetilen GABA), Merrell International,

Estrasburgo, Francia. Se disolvió en agua destilada.

Todas las drogas se administraron en un volumen de 1 ml/Kg de rata. Todas las dosis mencionadas se refieren a la forma del compuesto indicado con anterioridad y todas las drogas se administraron intraperitonealmente.

HORMONAS ESTEROIDES:

BENZOATO DE ESTRADIOL: (17- β -estradiol-3-Benzoato), Sigma Chemical Company, U.S.A. Se disolvió en aceite de oliva calentándolo a 60° durante 1 hora y se inyectó subcutáneamente en una dosis de 1 ml/kg.

PROGESTERONA: Aldrich Chemical Company Inc. U.S.A. se disolvió en aceite de oliva calentándolo a sesenta grados centígrados por una hora y se inyectó en un volumen de 0.2 ml/rata, subcutáneamente.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

3. PROCEDIMIENTO:

Se ovariectomizaron las ratas y 15 días después se empezó el tratamiento hormonal y la administración de las drogas. La conducta sexual se observó después de la administración de las drogas en cajas de 40x60x40 cms. con frente de acrílico transparente de 27 cms. de altura y con tapa de malla de alambre. Se introducía a la hembra en la caja donde ya se encontraba un macho sexualmente activo. Por cada monta con movimientos pélvicos del macho, se registraba la presencia o la ausencia de la lordosis. La observación de cada hembra terminaba después de que el macho había realizado 5 montas. Para cuantificar la receptividad de la hembra se utilizó una modificación del coeficiente de lordosis propuesto por Hardy y DeBold (1979), el cual, se expresa de la siguiente manera:

$$CL = \frac{\text{Número total de lordosis efectuadas}}{\text{Número de montas}}$$

Para los experimentos, el Benzoato de 17- β estradiol se

administró 30 horas antes de la observación y la progesterona 5 horas antes de la misma. La dosis de progesterona se mantuvo constante en 1.5 mg/rata, mientras que la dosis de benzoato de 17- β -estradiol varió en 5 y 15 μ g/Kg cuando se inyectaba solamente estradiol.

Las sesiones experimentales se hacían cada 15 días para evitar efectos residuales tanto de las drogas como de las hormonas.

Las drogas fueron administradas siempre en forma de cuadro latino, de modo que todos los sujetos de un grupo recibieron todas las dosis de una misma droga. A continuación se muestran unas tablas en las que se especifica claramente la forma en que fueron administradas las distintas drogas a los grupos experimentales y la solución isotónica de cloruro de sodio a los grupos controles a lo largo de esta investigación.

EXPERIMENTOS CON BACLOFEN: Agonista del receptor GABA_B.

Tabla 3.1: Administración de distintas dosis de baclofen y su control (solución isotónica de NaCl 1 ml/kg.) con

benzoato de estradiol (5µg/kg) y progesterona (0.5 mg/rata) con un intervalo de 15 min. entre la aplicacion de la droga y la observacion de la conducta sexual.

RATAS	DOSIS (mg/kg)					
	1a SEMANA	3a SEMANA	5a SEMANA	7a SEMANA	9a SEMANA	11a SEMANA
1 - 3	NaCl	20	10	5	2.5	1.25
4 - 6	1.25	NaCl	20	10	5	2.5
7 - 9	2.5	1.25	NaCl	20	10	5
10 - 12	5	2.5	1.25	NaCl	20	10
13 - 15	10	5	2.5	1.25	NaCl	20
16 - 19	20	10	5	2.5	1.25	NaCl

Tabla 3.2: Administracion de una dosis de 10 mg/kg de baclofen y su control (solucion isotonica de NaCl 1 ml/kg) con benzoato de estradiol (5 µg/kg) y progesterona (0.5 mg/rata cuando el intervalo entre la administracion de la droga y la administracion de la progesterona fue de dos horas, es decir, tres horas antes de la observacion

conductual.

RATAS	DOSIS (mg/kg)	
	1a SEMANA	2a SEMANA
1 - 12	NaCl	10
13 - 25	10	NaCl

Tabla 3.3: Administración de baciofen (10 mg/kg) y su control (solución isotónica de NaCl 1 ml/kg) con una dosis de 40 µg/kg de benzoato de estradiol y sin progesterona cuando la droga se administro tres horas antes de observar la conducta.

Tabla 3.4: Administración de baclofen (10 mg/Kg) y su control (solución isotónica de NaCl 1 ml/Kg) con benzoato de estradiol (40 ug/Kg) y sin progesterona 15 minutos antes de observar la conducta.

RATAS	DOSIS (mg/Kg)	
	1a SEMANA	2a SEMANA
1 - 9	NaCl	10
10 - 19	10	NaCl

Tabla 3.5: Administración de baclofen (10 mg/Kg) y su control (solución isotónica de NaCl 1 ml/Kg) con benzoato de estradiol (15 ug/Kg) y progesterona (0.5 mg/rata) 15 minutos antes de la observación.

RATAS	DOSIS (mg/Kg)	
	1a SEMANA	2a SEMANA
1 - 9	NaCl	10
10 - 19	10	NaCl

EXPERIMENTOS CON THIP: Agonista del receptor GABA .

Tabla 3.6: Administración de THIP 30 minutos antes de la observación a distintas dosis (40 y 20 mg/kg) y de su control (solución isotónica de NaCl 1 ml/kg) con benzoato de estradiol (5µg/kg) y progesterona (0.5 mg/rata).

RATAS	DOSIS (mg/Kg)		
	1a SEMANA	3a SEMANA	5a SEMANA
1 - 6	NaCl	40	20
7 - 13	20	NaCl	40
14 - 20	40	20	NaCl

Tabla 3.7: Administración de THIP 30 minutos antes de la observación a una dosis de (40 mg/kg) y su control (solución isotónica de NaCl 1 ml/kg) con estradiol 15 µg/kg y progesterona (0.5 mg/rata).

RATAS	DOSIS (mg/Kg)	
	1a SEMANA	2a SEMANA
1 - 9	NaCl	40
10 - 19	40	NaCl

Tabla 5.8: Administración de THIP 30 minutos antes de la observación a una dosis de (40 mg/Kg) y de su control (solución isotónica de NaCl 1 ml/Kg), con benzoato de estradiol 40µg/kg y sin progesterona.

RATAS	DOSIS (mg/Kg)	
	1a SEMANA	2a SEMANA
1 - 7	NaCl	40
8 - 14	40	NaCl

EXPERIMENTOS CON GAG: Inhibidor de la transaminasa de GABA.

TABLA 3.7: Administración de GAG (50 y 100 mg/Kg) y de su control (solución isotónica de NaCl 1 ml/Kg) con benzoato de estradiol (5µg/Kg) y progesterona (0.5 mg/rata). El GAG se administra 3 horas antes de la observación.

RATAS	DOSIS (mg/Kg)		
	1a SEMANA	3a SEMANA	5a SEMANA
1 - 8	NaCl	100	50
9 - 16	50	NaCl	100
17 - 25	100	50	NaCl

Tabla 3.10: Administración de GAG (100mg/Kg) y de su control (solución isotónica de NaCl 1 ml/Kg) con benzoato de estradiol 15µg/Kg) y progesterona (0.5 mg/rata).

RATAS	DOSIS (mg/Kg)	
	1a SEMANA	2a SEMANA
1 - 9	NaCl	100
10 - 19	100	NaCl

Tabla 3.11: Administración de GAS (100 mg/Kg) y de su control (solución isotónica de NaCl 1 ml/Kg) con benzoato de estradiol (40 µg/Kg) y sin progesterona.

RATAS	DOSIS (mg/Kg)	
	1a SEMANA	2a SEMANA
1 - 8	NaCl	100
9 - 16	100	NaCl

Las sesiones experimentales se hacían cada 15 días para evitar efectos residuales tanto de las drogas como de las hormonas.

4. ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizó el análisis de varianza de Kruskal-Wallis para determinar si hay diferencias entre grupos y la prueba

U de Mann-Whitney para evaluar cuál de los tratamientos difiere del control. Se utilizaron pruebas para medidas independientes porque la respuesta en una ocasión es diferente a la ocasión anterior.

C. RESULTADOS:

Con el tratamiento hormonal de benzoato de 17β -estradiol (5 μ B/Kg) además de progesterona en una dosis de 0.5 mg/rata, el baclofen, aplicado 15 minutos antes de la observación de la conducta sexual tuvo un efecto facilitatorio del reflejo de lordosis a una dosis de 10 mg/Kg. Sin embargo, en otras dosis entre 1.25 y 5 mg/kg, el baclofen no tuvo efecto. Cuando la dosis se incremento a 20 mg/kg, el baclofen tuvo una fuerte inhibición de la respuesta de lordosis. Estos datos se encuentran ilustrados en la tabla 3.12 y en la gráfica 3.1.

TABLA 3.12: EFECTOS DEL BACLOFEN SOBRE EL COEFICIENTE DE LORDOSIS DEL BENZONATO DE ESTRADIOL (5 µg/9g) Y PROGESTERONA (0.5 mg/rata) CON UN INTERVALO DE 15 MINUTOS ENTRE LAS APLICACIONES DE LA OVARIA Y LA OBSERVACION DE LA COBERTA SEXUAL.

TRATAMIENTO HORMONAL	Baclofen DCSIS (mg/Kg)	Cl $\bar{X} \pm Sx$	COMPARADO CON CONTROL p	n=19
BE 5 µg/Kg +	0	.14 \pm 0.08		
P .5 mg/rata	1.25	.14 \pm 0.08	no significativo	
	2.5	.12 \pm 0.07	no significativo	
	5	.20 \pm 0.09	no significativo	
	10	.48 \pm 0.11	.032	
	20	0	.001	

* p < .001

* Analisis de varianza de Kruskal-Wallis

Se penso que el baclofen podria estar facilitando la accion de la progesterona por lo que se acerco a 2 horas al

intervalo de tiempo entre la administración de la progesterona y la del baclofen para ver si se potenciaba el efecto de la droga pero con este procedimiento no se obtuvo efecto alguno (Ver tabla 3.12 y gráfica 3.11).

TABLA 3.13: EFECTOS DEL BACLOFEN SOBRE EL COEFICIENTE DE LORDOSIS CON BENZOATO DE ESTRADIOL (5 µg/rata) Y PROGESTERONA (0.5 mg/rata) CUANDO EL INTERVALO ENTRE LA ADMINISTRACION DE LA DROGA Y LA ADMINISTRACION DE LA PROGESTERONA FUE DE DOS HORAS, ES DECIR, LA DROGA SE APLICÓ TRES HORAS ANTES DE LA OBSERVACION.

TRATAMIENTO HORMONAL	Baclofen DOSIS (mg/Kg)	Cl $\bar{x} \pm Sx$	COMPARADO CON CONTROL p	n=25
BE 5 µg/Kg +	0	.36 \pm 0.09		
P .5 mg/rata	10	.40 \pm 0.09	no significativo	

Se inyectó una dosis alta de benzoato de estradiol (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y una dosis de 10 mg/kg de baclofen con el propósito de determinar si el baclofen podía causar los mismos efectos que la progesterona. La droga se administró tres horas antes de la observación. (ver tabla 3.14 gráfica 3.11).

TABLA 3.14: DOSIS ALTA DE BENZOATO DE ESTRADIOL (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) Y BACLOFEN (10 mg/kg) SIN PROGESTERONA. LA DROGA SE ADMINISTRÓ TRES HORAS ANTES DE OBSERVAR LA CONDUCTA SEXUAL.

TRATAMIENTO HORMONAL	BACLOFEN (3 hrs. antes)		COMPARADO CON CONTROL	p	n=19
	DOSIS (mg/kg)	$\bar{x} \pm S_x$			
BE 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0	.42 \pm 0.05	no significativo		
	10	.41 \pm 0.05			

Se inyectó una dosis alta de benzoato de estradiol (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) con el propósito de ver si la presencia de la

progesterona era necesaria para la acción estimulante del baclofen a una dosis de 10 mg/kg. Bajo este régimen de tratamiento e inyectando 15 minutos antes de la observación conductual, el baclofen no tuvo ningún efecto. (Ver tabla 3.15 y gráfica 3.17).

TABLA 3.15: EFECTOS DEL BACLOFEN (10 mg/kg) SOBRE LA RESPUESTA DE LUMBOSIS INYECTADO 15 MINUTOS ANTES DE LA OBSERVACION DE LA CONDUCTA SEXUAL Y DOSIS ALTA DE BENZOATO DE ESTRADIOL (40µg/Kg) SIN PROGESTERONA.

TRATAMIENTO HORMONAL	BACLOFEN (15 min. antes) DOSIS (mg/Kg)	- CI $\bar{X} \pm Sx$	COMPARADO CON CONTROL p	n=19
BE 40 µ g/Kg	0	.44±0.11		
	10	.37±0.10	no significativo	

Se administra una dosis alta de benzoato de estradiol (15 µg/Kg.) y la misma dosis de progesterona que antes se había administrado (0.5 mg/rata) pero bajo estas condiciones

el baclofen (10 mg/Kg) no tuvo efecto alguno (Ver tabla 3.16 y grafica 3.17).

Tabla 3.16: BACLOFEN (10 mg/Kg) CON BENZOATO DE ESTRADIOL (15 µg/Kg) y PROGESTERONA (0.5 mg/rata). LA DOGA SE ADMINISTRÓ 15 MINUTOS ANTES DE LA OBSERVACION DE LA CONDUCTA SEXUAL.

TRATAMIENTO HORMONAL	BACLOFEN DOSIS (mg/Kg)	El $\bar{X} \pm Sx$	COMPARADO CON CONTROL p	n=19
BE 15 µg/Kg +	0	.41 \pm 0.01		
P .5 mg/rata	10	.46 \pm 0.01	no significativo	

THIF

Para algunos estudios con THIF se eligió una dosis de 40 mg/kg de THIF ya que si la dosis más efectiva del baclofen fue de 10 mg/Kg y el THIF es cuatro veces menos afin a su

receptor que el baclofen al suyo, se pensó que de esta forma, los tratamientos serían equivalentes. Al administrar THIP en una dosis de 20 y 40 mg/kg, 30 minutos antes de la observación conductual y en condiciones normales de benzoato de estradiol (5 µg/Kg) y progesterona (0.5 mg/rata), no se encontró ningún efecto significativo (Ver tabla 3.17 gráfica 3.2).

TABLA 3.17: EFECTOS DEL THIP (40 y 20 mg/kg.) SOBRE LA RESPUESTA DE LÓRDOSIS CON BENZOATO DE ESTRADIOL (5µg/Kg) Y PROGESTERONA (0.5 mg/rata). EL THIP SE ADMINISTRÓ 30 MINUTOS ANTES DE LA OBSERVACION.

TRATAMIENTO HORMONAL	THIP (mg/Kg) DOSIS	$\bar{X} \pm Sx$	COMPARADO CON CONTROL p	n=19
BE 5 µg/Kg +	0	.15 [±] .04		
P 0.5 mg/Kg	20	.04 [±] .02	no significativo	
	40	.20 [±] .04	no significativo	

Con una dosis alta de estradiol (15 µg/Kg.) y baja de progesterona (0.5 mg/rata) se encontró que el THIP a una

dosis de 40 mg/kg. causaba un fuerte efecto inhibitorio en la respuesta de lordosis (Ver tabla 3.18 y grafica 3.2).

TABLA 3.18: EFECTOS DEL THIP (40 mg/kg.) SOBRE LA RESPUESTA DE LORDOSIS CON ESTRADIOL (15 µg/Kg.) Y PROGESTERONA (0.5 mg/rata). EL THIP SE ADMINISTRÓ 30 MINUTOS ANTES DE LA OBSERVACION.

TRATAMIENTO HORMONAL	THIP (mg/Kg.) ^U DOSIS	$\bar{X} \pm Sx$	COMPARADO CON CONTROL	n=19
BE 15 µg/Kg +	0	.67 \pm .05		
P 0.5 mg/rata	40	.07 \pm .03	.001	

La administracion de THIP (40 mg/kg) con una dosis alta de benzoato de estradiol (40 µg/Kg.) y sin administracion de progesterona causo una fuerte inhibicion de la respuesta de lordosis. Esta inhibicion fue tan grande que ninguna rata presento respuesta (Ver tabla 3.19 y grafica 3.2).

TABLE 3.19: EFECTOS DEL THIF SOBRE LA RESPUESTA DE LORDOSIS CUANDO FUE ADMINISTRADO 30 MINUTOS ANTES DE LA OBSERVACION A UNA DOSIS DE 40 mg/kg con benzoato de estradiol (40 µg/kg) y 50 µg de progesterona.

TRATAMIENTO HORMONAL	THIF DOSIS (mg/Kg)	$\frac{Cl}{\bar{X}+Sx}$	COMPARADO CON CONTROL	n	n=15
BE 40 µg/Kg	0	.50±0.06			
	40	0	.001		

GAG:

Con una dosis de 5 µg/kg de benzoato de estradiol y progesterona (0.5 mg/rata) se pudo observar que la administración del GAG en dosis de 50 y 100 mg/kg tres horas antes de la observación conductual no produce efecto alguno sobre la respuesta de lordosis (Ver tabla 3.20 y grafica 3.3).

TABLA 3.26: EFECTO DEL DMS SOBRE LA RESPUESTA DE LUDOSIS CUANDO FUE ADMINISTRADO 1650 HORAS ANTES DE LA OBSERVACION A DOSIS DE 50 mg/kg y 100 mg/kg CON BENZOATO DE ESTRADIOL (E) (97.1%) Y PROGESTERONA (0.5 mg/rata).

TRATAMIENTO HORMONAL	GAG DOSIS (mg/kg)	CI $\bar{X} \pm Sx$	COMPARADO CON CONTROL p	n=25
BE 5 μ g/kg +	0	.27 \pm 0.04		
P 0.5 mg/rata	50	.28 \pm 0.04	no significativo	
	100	.35 \pm 0.04	no significativo	

Con dosis altas de estradiol y bajas de progesterona, 15 μ g/kg. y 0.5 mg/rata respectivamente, la administracion de

100 mg/kg. de GAG causó una fuerte inhibición (ver tabla 3.21 y gráfica 3.3).

TABLA 3.21: EFECTOS DEL GAG (100 mg/Kg.) SOBRE LA RESPUESTA DE LORDOSIS CUANDO FUE ADMINISTRADO 3 HORAS ANTES DE LA OBSERVACION CONDUCTUAL CON BENZATO DE ESTRADIOL (15 µg/Kg) Y PROGESTERONA (0.5 mg/rata).

TRATAMIENTO HORMONAL	GAG DOSIS (mg/Kg)	t _t $\bar{X} \pm S_x$	COMPARADO CON CONTROL p	n=19
B 15 µg/Kg +	0	.66±0.05		
P 0.5 mg/rata	100	.25±0.04	.001	

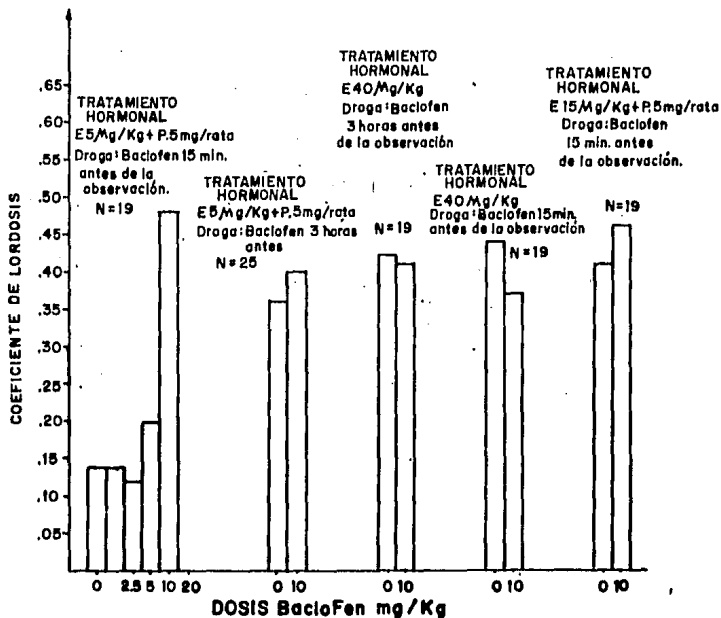
Con dosis altas de estradiol (40 µg/Kg), sin la administración de progesterona, la dosis de 100 mg/kg. de GAG, no tuvo efecto (Ver tabla 3.22 y gráfica 3.3)

TABLA 3.22: EFECTOS DEL GAS SOBRE LA RESPUESTA DE LOROSIS CUANDO FUE ADMINISTRADO TRES HORAS ANTES DE LA OBSERVACION CONDUCTUAL Y CON EL SIGUIENTE TRATAMIENTO HORMONAL: DOSIS ALTA DE ESTRADIOL (40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) DE BENZOATO DE ESTRADIOL Y SIN PROGESTERONA.

TRATAMIENTO HORMONAL	GAS DOSIS (mg/Kg)	CI $\bar{x} \pm S_x$	COMPARADO CON CONTROL	n=1
DE 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$	0	.41 \pm 0.06		
	100	.61 \pm 0.05	no significativo	

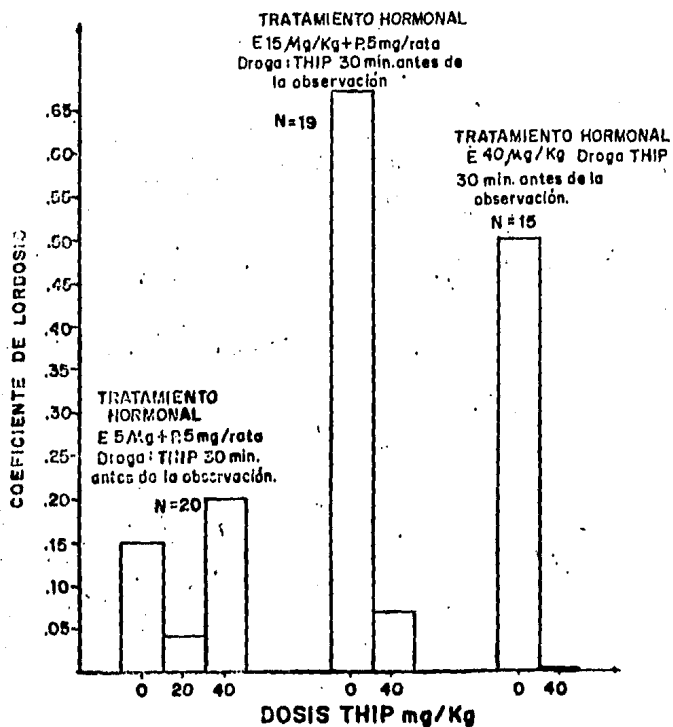
GRAFICA 3.1

EFFECTOS del BacloFen



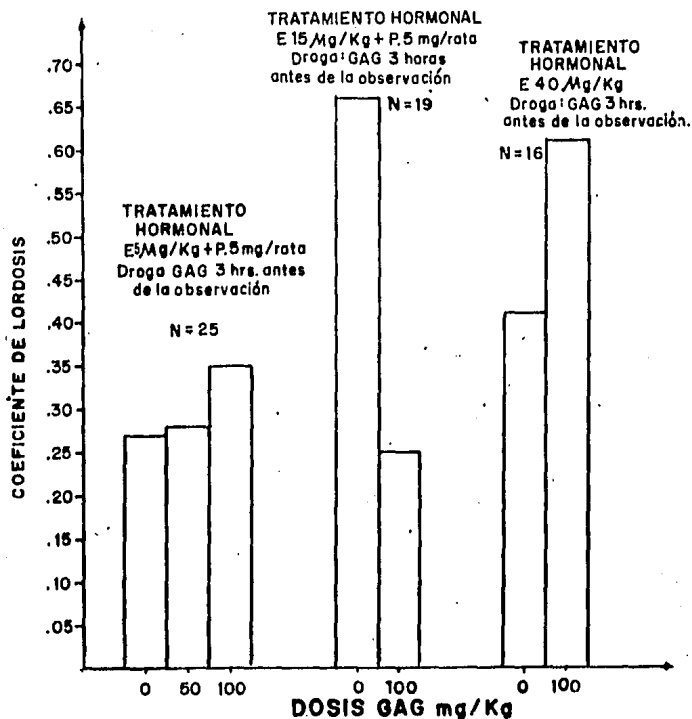
GRAFICA 3.2

EFFECTOS del THIP



GRAFICA 3.3

EFFECTOS del GAG



CAPITULO IV

DISCUSION

Segun los datos obtenidos en esta investigación, los agonistas del receptor GABA_B tienen efectos opuestos a los agonistas del receptor GABA_A. Por otra parte, la inhibición de la transaminasa de GABA_B tiene efectos menos claros que se discutirán posteriormente.

Estos resultados conducen al planteamiento de tres importantes preguntas. La primera, es por qué la administración sistémica de agonistas de los receptores GABA_A y GABA_B tienen efectos opuestos sobre la conducta de lordosis. La segunda, es por qué los efectos que tienen estos agonistas dependen del estado hormonal de la rata hembra y la tercera es por qué el efecto de un inhibidor de la transaminasa de GABA es confuso.

Para resolver la primera pregunta existen varias opciones:

La primera es que es posible que las neuronas

GABAérgicas por si mismas, estén controlando de forma inhibitoria la respuesta de lordosis. Por lo tanto, cuando se estroulan con III, desaparece dicha respuesta. Aunque esta posibilidad resulta atractiva, es difícil comprender por qué el baclofen provoca una fuerte estimulación. Una manera de explicar este dato sería que los receptores de GABA_A y GABA_B se encuentran en distintas poblaciones de neuronas GABAérgicas y que cada poblacion tiene efectos diferentes sobre la respuesta de lordosis. De hecho, existen evidencias en este sentido (Bowery et. al., 1984). En estudios autoradiograficos, la distribucion de los receptores GABA_A no siempre coincide con la de los receptores GABA_B, por lo tanto, existe la posibilidad de que distintos receptores controlen distintas conductas o bien, que distintos receptores controlen la misma conducta pero de distinta forma.

La segunda opcion es que aún si los receptores GABA_A y GABA_B se encuentran en los mismos sitios y hasta en las mismas neuronas, es posible que los dos tengan efectos opuestos. Se conoce bien que el receptor GABA_A se asocia a canales de cloruro provocando su apertura al estimularse. Esto implica que el potencial de membrana se acerca al potencial de equilibrio para el cloruro, lo que puede

implicar una depolarización o hiperpolarización dependiendo del tipo de neuronas donde se encuentre el receptor. De forma contraria, el receptor GABA_B parece estar asociado con un canal de calcio el cual se inhibe al estimularse el receptor, lo que reduce la entrada de calcio y por lo tanto la salida del neurotransmisor (Bowerly et. al., 1984). Los dos receptores tienen funciones distintas y es, por lo menos teóricamente posible tener efectos opuestos sobre la conducta tal y como se observa en este trabajo.

La tercera opción es que se ha observado que inyecciones sistémicas de THIP pueden estimular el disparo de neuronas dopaminérgicas en el área ventral tegmental y en la sustancia nigra (Krosgaard-Larsen, Falch y Christensen, 1984). Las viejas observaciones de que la estimulación dopaminérgica inhibe la respuesta de lordosis apoyan la idea de que el efecto inhibitorio del THIP podría deberse a una estimulación de la dopamina. Es importante notar que la administración sistémica de baclofen produce una inhibición del disparo de las neuronas dopaminérgicas en sustancia nigra. Los efectos que tiene el baclofen sobre la transmisión dopaminérgica coinciden con lo que se observó en cuanto a la conducta sexual. Es posible que esta última explicación fuera la más parsimoniosa y por lo tanto, podría

considerarse como la más adecuada según el principio de William de Occam, el cual dice que cuando hay dos o más explicaciones alternativas, debe considerarse la más simple como la verdadera.

Como respuesta a la segunda pregunta, se puede decir que los efectos de los drogas varían de acuerdo al tratamiento hormonal administrado. La explicación más sencilla de este hecho sería el afirmar que bajo un tratamiento hormonal que inducía un alto nivel en la conducta sexual, los efectos del fármaco administrado serían excitatorios. Esto parece coincidir con el baclofen es donde el efecto estimulatorio solo se dio cuando el tratamiento hormonal era tal que producía una receptividad baja. Sin embargo, en todos los demás tratamientos, el baclofen resultó ser inefectivo. Así mismo, el THIF demostró su efecto inhibitorio únicamente en grupos que mostraban conducta sexual alta en la condición control y esto mismo parece ser válido para el GAG. Las demás variaciones en cuanto a tratamiento hormonal parecen no tener importancia. Sin embargo, los datos no ofrecen gran apoyo de esta hipótesis. Por ejemplo, mientras que el baclofen sí estimuló la respuesta de lordosis cuando la respuesta inicial control era baja, nunca inhibió cuando la respuesta inicial control fue alta.

Si consideramos el nivel de respuesta del grupo control independientemente del tratamiento hormonal que produjo esta respuesta como factor determinante, se descubre, otra vez, que los efectos del baclofen y del THIP son opuestos, es decir, el nivel de respuesta del grupo control no es determinante para el efecto de las drogas. Esto es muy importante debido a que aun con los mismos tratamientos hormonales, las respuestas de los grupos control en distintos casos, muestran variaciones considerables. Esto se explica como una variación biológica, es decir, como una diferente sensibilidad a la hormona exógena en distintos lotes de ratas y esto es un problema común en todos los laboratorios que trabajan con la conducta sexual de la rata hembra (Meyerson, 1964).

Si las diferencias en los efectos del baclofen y del THIP no pueden atribuirse a diferencias en el nivel de la conducta lordótica del grupo control, tienen que deberse a diferencias en el tratamiento hormonal. Los datos obtenidos nos demuestran que el baclofen logra estimular la conducta sexual únicamente cuando se ha administrado una dosis baja de benzoato de estradiol e intermedia de progesterona.

Desde los trabajos fundamentales de Beach (1942), hasta los más recientes, la progesterona es esencial para inducir

la conducta de torpedos cuando la dosis de estradiol es baja. Conforme se incrementa la dosis de benzoato de estradiol, se reduce la importancia de la progesterona para la induccion de la conducta sexual y con dosis altas de benzoato de estradiol sin progesterona, se induce una respuesta sexual normal (Beyer, Vidal y Hernandez, 1979).

El baclofen carece de efecto cuando la dosis de benzoato de estradiol llega a 15 µg/kg. y la dosis de progesterona es de 0.5 mg/kg o cuando se administra benzoato de estradiol (40 µg/kg.) sin progesterona. Por lo tanto, para que el baclofen pueda demostrar su efecto estimulatorio se requiere tanto de una dosis baja de benzoato de estradiol como de la presencia de progesterona. Esto implicaria que el baclofen ejerce un efecto estimulatorio cuando la progesterona es esencial para que se de la conducta sexual. Para tratar de reafirmar semejante hipotesis se trato de acercar la administracion del baclofen a la de la progesterona para que tenga algun efecto. Esto se relaciona con los trabajos de Beyer, Larsson y Cruz (1979) donde se demostro que la progesterona mas bien funciona como una pro hormona, es decir, que con la administracion de metabolitos de progesterona se puede inducir una respuesta en pocos minutos sin embargo, la administracion de progesterona induce una respuesta sexual

pero varias horas después. Por lo tanto, se puede suponer que la progesterona facilita la conducta sexual cuando la concentración de sus metabolitos sobrepasa cierto umbral. Entonces, aun si consideramos que el baclofen facilita la acción de la progesterona, este efecto debe presentarse en el momento en el que la progesterona llega a tener efecto sobre la conducta sexual y no cuando se está metabolizando.

Una de las hipótesis mejor fundamentadas de la acción de la progesterona mantiene que esta hormona o sus metabolitos inducen la formación de AMPc en algunas neuronas del SNC (Beyer y Canchola, 1981). Se ha demostrado que el baclofen incrementa la formación de AMPc en neuronas noradrenergicas que han sido estimuladas por un inductor de AMPc (Enna y Karbon, 1984). Debe notarse que la progesterona probablemente actúa sobre neuronas noradrenergicas (McEwen y Parsons, 1982). Curiosamente, todos nuestros datos apoyan la argumentación anteriormente presentada.

Es difícil explicar por qué el THIP tuvo un efecto inhibitorio cuando se administró con dosis altas de estradiol y no con dosis bajas y aunque se conoce que el estrógeno puede afectar varios neurotransmisores (Everitt, 1975; McEwen y Parsons, 1982), la explicación de este fenómeno requiere de varios estudios adicionales. Los datos

obtenidos con GAG son aun mas dificiles de explicar. Seria coherente pensar que, tal vez, esta droga no tenga ningun efecto ya que si el receptor GABA_A y el receptor GABA_B tienen efectos opuestos, se podria esperar que al estimular de igual forma ambos receptores, no se diera efecto conductual alguno. Es interesante observar que con el tratamiento hormonal con el que el baclofen es mas efectivo, el GAG no tiene efecto alguno mientras que el tratamiento hormonal con el que el THIP tiene su mayor efecto, el GAG causa una inhibicion. Desafortunadamente, cuando el GAG se administra con un tratamiento hormonal de benzoato de estradiol (40 µg/kg), no tiene el mismo efecto que el THIP por lo que no se puede concluir que la inhibición de la transaminasa de GABA con GAG produce una fuerte estimulación de los receptores de GABA_A, lo cual podria haberse esperado ya que sus efectos son parecidos a los del THIP en otros tratamientos hormonales.

Se tratara de resolver la tercera pregunta que se planteo a partir de los resultados obtenidos: Por que el efecto de un inhibidor de la transaminasa de GABA es confuso?. Desgraciadamente, los inhibidores de la transaminasa de GABA tienen efectos muy complejos ya que en ciertas estructuras cerebrales incrementan los niveles del

GABA relacionado con la función sináptica mientras que en otras, incrementa preferentemente el GABA no neural. Esto implica que un inhibidor de la transaminasa de GABA puede tener una acción localizada en algunas estructuras mientras que los agonistas GABAérgicos deben de actuar de igual forma en cualquier estructura. Sin embargo, sin más datos, no se puede ofrecer una explicación coherente de los efectos inhibitorios del GAG.

Existe una gran variedad de opciones para continuar la investigación en este campo. Sería interesante estudiar cómo actúan los antagonistas GABAérgicos sobre la conducta de lordosis. También se podría investigar la relación entre los efectos de las drogas GABAérgicas después de haber estimulado o inhibido la transmisión dopaminérgica. Por último, se podrían determinar los efectos del baclofen después de estimular o inhibir la formación de AMFc.

B I B L I O G R A F I A

1. Adler, N and Allen, T. "The origin of sexual behavior". In: *Handbook of Behavioral Neurobiology*, Stamford and Teitelbaum (eds), New York: Plenum Press, 1983. 475-509.
2. Agmo, A. and Paredes, R. "Behavioral drugs and Sexual Behavior of the male Rat". *Europ. J. Pharmacol.*, 112 (1985) 371-376.
3. Alenius, S., Engel, J., Eriksson, H., Modigh, E. and Sodersten, E. "Importance of Central Catecholamines in the mediation of Lordosis Behavior in Ovariectomized Rats Treated with Estrogen Inhibitors of Monoamine Synthesis". *J. Neurol. Trans.* 33 (1972) 247-255.
4. Alenius, S., Engel, J., Eriksson, H., Modigh, E. and Sodersten, E. "Involvement of Monoamines in the Mediation of Lordosis Behavior". In: *Sexual Behavior: Pharmacology and Biochemistry*. Mc Gill, Dewsbury and Sachs (eds). New York: Raven Press, 1975. 383-390
5. Anton-Tay, F. and Wurman, R.J. "Mechanisms of Changes in Brain Norepinephrine Metabolism after Ovariectomy". *Neuroendocrinology*, 6 (1970) 265-273.
6. Arnold, A. "Logical Levels of Steroid Hormone Action in the Control of Vertebrate Behavior". *Amer. Zool.* 21 (1981) 233-242.
7. Awapara, J. "Free Aminobutyric Acid in Brain". *J. Biol. Chem.* 187 (1950) 35-39.
8. Bartholini, G., Scatton, B., Worms, P., Livičovic, B. and Lloyd, K. "Interactions Between GABA, Dopamine, Acetylcholine and Glutamate Containing Neurons the Extrapyramidal and Limbic Systems". In: *GABA and the Basal Ganglia*. Di Chiara and Gessa (eds) New York: Raven Press, 1981. 119-128

9. Bazemore, A., Elliot, E. and Florey, J. "Isolation of Factor I". *J. Neurochem.* 1 (1957) 334-335.
10. Beach, F. "Importance of Progesterone to Induction of Sexual Receptivity in Spayed Female Rats". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 51 (1942) 367-371.
11. Beach, F. "Sexual Attractivity, Preceptivity and Receptivity in Female Mammals". *Hormones and Behavior.* 7 (1975) 105-126.
12. Beyer, C. and Canchola, E. "Facilitation of Progesterone Induced Lordosis Behavior by Phosphodiesterase Inhibitors in Estrone Primed Rats". *Physiol. and Behav.* 27 (1979) 731-733.
13. Beyer, C., Gomorra, M., Canchola, E. and Sandoval, Y. "Pharmacological Evidence that LH-RH Actions on Lordosis Behavior is mediated through a Rise in AMPc". *Hormones and Behavior.* 16 (1973) 107-112.
14. Beyer, C., Larsson, K. and Cruz, M.L. "Neuronal Mechanisms Probably Related to the Effect of Sex Steroids on Sexual Behavior". In: *In: control of Sexual Behavior.* Beyer (ed). New York: Raven Press, 1979. 365-379.
15. Beyer, C., Vidal, N. and McDonald, F. "Interaction of Gonadal Steroids and their Effect on Sexual Behavior in the Rabbit". *J. Endocrinol.* 45 (1979) 407-413.
16. Bowery, N., Hill, D., Hudson, A., Price, M., Turnbull, J. y Wilkin, G. "Heterogeneity of Mammalian GABA Receptors". In: *actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines.* Sandler and Gessa (eds). New York: Raven Press, 1984. 479-502.
17. Brown, G., "The Role of Steroid Hormones in Gonadotropin Secretion in Adult Female Mammals". In: *Steroid Hormones and Brain Function.* Los Angeles: Plenum Press, 1971 132-142.

18. Caggiula, A.R., Hernden, J.G., Scanlon, R., Greenstone, D., Bradshaw, W. and Sharp, D. "Dissociation of Active Form Immobility Components of Sexual Behavior in Female Rats by Central 6-Hydroxydopamine Implications for CA Involvement in Sexual Behavior and Sensorimotor Responsiveness". *Brain Res.* 171 (1979) 500-510.
19. Carlsson, A. and Lindquist, H. "Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytryptamine and Normetanephrine in Mouse Brain". *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 21 (1963) 140-144.
20. Carlsson, A. "Does Dopamine has a Role in Schizophrenia?". *Biological Psychiatry.* 1 (1978) 3-21.
21. Carrillo, A.J. and Sheridan, P.J. "Estrogen Receptors in the Medial and Basal Hypothalamus of the Rat Following Complete Hypothalamic Deafferentation". *Brain Res.* 186 (1980) 157-164.
22. Clemens, L. and Christensen, L. "Sexual Behavior". In: *The Behaviour of Domestic Animals*. Hafez (ed). London: Bailliere Tindal, 1975. 108-143.
23. Clemens, L. and Dohanich, G. "Inhibition of Lordotic Behavior in Female Rats Following Intracerebral Infusion of Anticholinergic agents". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 13 (1980) 81-88.
24. Crowley, W.R., O'Donohue, T.L., Wachshitt, H. and Jacobowitz, D.M. "Effects of Estrogen and Progesterone on Plasma Gonadotropins and on Catecholamine Levels and Turnover in Discrete Brain Regions of Ovariectomized Rats". *Brain Res.* 154 (1978) 345-357.
25. Cooper, R., Bloom, E. and Roth H. *The Biochemical Basis Neuropharmacology*. New York: Oxford University Press, 1982. 247-294.

26. Crowley, W.R. and Zeiman, F. "The Neurochemical Basis of Mating Behavior". In: Neuroendocrinology of Reproduction. Sandler and Gessa (eds). New York: Raven Press, 1981. 301-333.
27. Curtis, D. "GABAergic Transmission in the mammalian central nervous system". In: The Interaction Between GABA and Dopamine: Implications for Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 3 (1983) 336-352.
28. Davis, F., Hollister, L and Berger, F. "Baclofen in Schizophrenia". Lancet 1 (1976) 1235-1237.
29. Dempsey, E.W., Hertz R. and Young W.C. "The Experimental Induction of Oestradiol in Normal and Ovariectomized Guinea Pig". Am. J. Physiol. 116 (1936) 201-209.
30. Dewsbury, D. "Description of Sexual Behavior in Research on Hormone Behavior Interactions". In: Endocrine Control of Sexual Behavior. Beyer (ed). New York: Raven Press, 1979. 3-40.
31. Di Paolo, T., Rouillard, C. and Ledard, P., "17 -Estradiol at a Physiological Dose Increases Dopamine Turnover in Rat Brain". European Journal of Pharmacology 117 (1985) 197-203.
32. Dohanich, G., Barr, P., Witcher, J., and Clemens, L. "Pharmacological and Anatomical Aspects of Cholinergic Activation of Female Sexual Behavior". Physiology and Behavior. 32 (1983) 1021-1026.
33. Edwards, D. and Pfeifle, J. "Hypothalamic and Midbrain Control of Sexual Receptivity in the Female Rat" Physiology and Behavior. 26 (1981) 1061-1067.
34. Endersby, C.A. and Wilson, B. "Accumulation of H-labeled monoamines by hypothalamic tissue in vitro". Brain Res. 73 (1974) 568-571.
35. Enna, S and Karbon E. "GABA Receptors and Transmitter-Stimulated AMP Accumulation in Rat Brain". Neuropharmacology 23 (1984) 821-822.

36. Everitt, G. "Role of Biogenic Amines in the Modulation of Aggressive and Sexual Behavior in Animals and Man" In: Sexual Behavior Pharmacology and Biochemistry. Sandler and Gessa (eds). New York: Raven Press, 1975. 81-84
37. Everitt, B.J. and Fuxe, K. "Dopamine and Sexual Behavior in Female Rats". *Neurosci. Lett.* 4 (1977) 209-213
38. Frederiksen, P. "Baclofen in the Treatment of Schizophrenia". *Lancet.* 1 (1975) 702-703.
39. Feder, H., Landau, I and Waller, M. "Anatomical and Biochemical Substrates of the Actions of Estrogens and Antiestrogens on Brain Tissues that Regulate Female Sex Behavior of Rodents". In: Endocrine Control of Sexual Behavior. Sandler and Gessa (eds) New York: Raven Press, 1979.
40. Fuxe, K., Lofstrom, P., Eneroth, J.A., Gustafsson, J., Skett, P., Holteit, T., Weisel, F. and Agnati, L. "Involvement of Central Catecholamines in the Feedback action of 17- Estradiol Benzoate on Luteinizing Hormone Secretion in the Ovariectomized Female Rat". *Psychoneuroendocrinology.* 2 (1977) 203-225.
41. Gale, K. and Casu H. "Dynamic Utilization of GABA in Substantia Nigra Regulation by Dopamine and GABA in the Striatum and its Clinical Implications". *Molecular and Cellular Biochemistry.* 39 (1981) 369-405.
42. Garbutt, J. and Van Kammen, D., "The Interaction Between GABA and Dopamine: Implications for Schizophrenia". *Schizophrenia Bulletin.* 9 (1983) 333-353.
43. Hardy, F. and DeBold, J. "Effects of Coital Stimulation Upon Behavior of the Female Rat". *Journal of Comparative and Physiological Psychology.* 78 (1972) 400-408.

44. Heritage, A.S., Stumi, W., Sar, M. and Grant, L. "Brainstem catecholamine Neurons are Target Sites for Sex Steroid Hormones". *Science*, 207 (1980) 1377-1379.
45. Hope, W. and Woolley, D. "Bromocryptine and Apomorphine increase H Estradiol Uptake by Specific Brain Areas and Pituitary in the Rat". *Soc. Neurosciences, Abstr.* 6 (1980) 412-418
46. Hutchison, J.B. *Biological Determinants of Sexual Behaviour*. New York: Prentice Hall, 1978.
47. Iadarola, M. and Gale, K. "Substantia Nigra: Site of anticonvulsant activity mediated by aminobutyric acid". *Science*, 218 (1982) 1237-1240.
48. Iversen, L. "Role of Transmitter Uptake Mechanisms in Synaptic Neurotransmission". *Dr. J. Pharmacol* 41 (1971) 571-591.
49. Kelly, M.J., Moss, R. and Dudley, C. "The Effects of microelectrophoretically applied Estrogen Cortisol and Acetylcholine on Medial Preoptic Septal Unit Activity Through the Estrous cycle of the Female Rat". *Exp. Brain Res.* 30 (1977) 53-64.
50. Komisaruk, B. "Neural and Hormonal Interactions in the Reproductive Behavior of Female Rats". In: *Reproductive Behavior*. Montagna and Sadler (eds). New York: Plenum Publishing Co., 1974.
51. Komisaruk, B. "The Nature of the Neural Substrate of Female Sexual Behaviour in Mammals and its Hormonal Sensitivity: "Review and Speculations" In: *Biological Determinants of Sexual Behavior*. Hutchison and Wiley (eds). New York: Prentice Hall, 1978. 97-123
52. Komisaruk, B., Teresawa, E. and Rodriguez Sierra, J. "How the brain mediates Ovarian Responses to Environmental Stimuli". In: *Neuroendocrinology of Reproduction*. Adler (ed). New York: Plenum Press, 1981. 349-368

53. Brosgaard-Larsen, P., Falch, E. and Christensen V. "GABA agonists and Antagonists". *Ann. Rev. med. Chem.* 15 (1984) 41-50.
54. Landau, T. and Madden, J. "Hormonal Regulation of Female Sexual Preference in Rats". *Physiology and Behavior* 31 (1982) 579-585.
55. Lloyd, K., Urbille, S., Beaumont, J., Briley, P., De Montis, G., Scatton, B., Leuger, G. and Bartholomew, G. "Gamma-aminobutyric Acid (GABA) receptor stimulation II. Specificity of progabide". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 220 (1983) 672-677.
56. Mc Ewen, B. and Parsons, B. "Gonadal Steroid Action on the Brain: Neurochemistry and Neuropharmacology". *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22 (1982) 555-588.
57. Meyerson, B. "Central Nervous Monoamines and Hormone Induced Estrous Behavior in the Sprayed Rat". *Acta Physiol. Scand. Suppl* 241 (1964) 1-32.
58. Meyerson, B. and Malinas, C. "Brain Monoamines and Sexual Behaviour". in: *Biological Determinants of Sexual Behavior*, Beyer (ed), New York: Plenum Press, 1977, 509-530.
59. Meyerson, B., Palis, A. and Steniers, A. "Hormone Monoamine interactions and sexual behavior". In: *Endocrine Control of Sexual behavior*, Beyer (ed), New York: Raven Press, 1979.
60. Morali G. and Beyer, C. "Neuroendocrine control of Mammals Estrous Behavior". In: *Endocrine Control of Sexual Behavior*, Beyer (ed), New York: Raven Press, 1979, 33-71.
61. Moss, K. and Law D. "The estrous cycle: Its influence on Single Unit Activity in the Forebrain". *Brain Res.* 30 (1971) 435-438.
62. Nishikawa, T. and Scatton, B. "Evidence for GABAergic Neurons Originating From the Dorsal Raphe". *Brain Res.* 279 (1983) 325-329.

66. Nock, B. and Feder, H. "Progesterone Concentrations in Arterial Plasma during one Estrous Cycle of the Guinea Pig". *J. Endocrinol.* 40 (1971) 505-513.
67. Nock, B. and Feder, H. "Neurotransmitter Modulation of Steroid Action in Target Cells that Mediate Reproductive and Reproductive Behavioral Neuroendocrine and Behavioral Reactions". *5* (1981) 437-447.
68. Parsons, B., Pridmore, G., Pratt, G. and McEwen, B. "The Temporal Relationship Between Estrogen-Inducible Progesterin Receptors in the Female Rat Brain and Time Course of Estrogen Activation of Maternal Behavior". *Endocrinology*, 107 (1980) 4-229.
69. Paul, S.M., Azarou, J., Szavedna, J.R. and Skolnick, P. "Estrogen Induced Efflux of Endogenous Catecholamines from the Hypothalamus in Vitro". *Brain Res.* 176 (1979) 497-505.
70. Prellire, J. and Edwards, O. "Midbrain Lesions Eliminate Sexual Receptivity but Spare Sexual Motivation in Female Rats". *Physiology and Behavior* 31 (1983) 385-389.
71. Powers, B. and Valenstein, E. "Sexual Receptivity: Facilitation by Medial Preoptic Lesions in Female Rats". *Science*, 175 (1972) 1002-1005.
72. Quadagno, D., McCullough, J. and Langan, R. "The Effect of Varying amounts of Exogenous Estradiol Benzoate on Estrous Behavior". *Hormones and Behavior*, 5 (1972) 150-158.
73. Rainbow, T.C., Davis P.G. and McEwen, B.S. "Ancimicyclic Inhibits the Activation of Sexual Behavior by Estradiol and Progesterone". *Brain Res.* 194 (1980) 548-555.

71. Roberts, E. "Aminobutyric Acid in Brain: Its Formation From Glutamic Acid". *J. Biol. Chem.* 197 (1950) 55-56.
72. Roberts, E. "Distribution as an Organizing Principle in the Nervous System: The Role of GABA System. Application to Neurologic and Psychiatric Disorders. In: GABA in the Nervous System Function New York: Raven Press, 1986. 305-340.
73. Rodriguez Sierra, J. and Escobar, B. "Estrogen Accelerates the Recovery of the Lendritic response after its Exhaustion induced by Cervical Probing". *Hormones and Behavior*. 17 (1983) 302-309.
74. Scatton, B., Bartholoni, G. "Modulation by GABA of Cholinergic Transmission in the Striatum". *Brain Res.* 185 (1980) 21-26.
75. Shant, J., Grant, V., Gotthaber, J. and Sulman, F.D. "Competition of Phenothiazines with Oestradiol for Oestradiol Receptor in Rat Brain". *Neuroendocrinology* 9 (1971) 307-316.
76. Siegel, J. *Basic Neurochemistry*. Boston: Little Brown Co. (1972).
77. Sodersten F. and Hansen, S. "Effects of Oestradiol and Progesterone on the induction and Duration of Sexual Receptivity in Cyclic Female Rats" *Hormones and Behavior*. 74 (1977) 477-485.
78. Sodersten, F. and Eneroth, A. "Estradiol and Progesterone in the Control of Sexual Receptivity in Female Rats". *Scandinavian Journal of Psychology*. 1 (1982) 127-132.
79. Tamminga, C., Grayton, J. and Chase, F. "Improvement in Tardive Diskinesia After Muscimol Therapy. *Arch. Gen. Psyat.* 36 (1979) 595-598.
80. Waalas, I. and Fonnum, F. "GABA Neurotransmitters. Copenhagen: Munksgaard, 1978.

81. Ward, P., Crowley, W., Zelman, E. and Marquis, D. "Monoaminergic mediation of Female Sexual Behavior" *J. Comp. Physiol. Psychol.* 68 (1975) 73-61.
82. Wesscack B. and Walters, J. Dopamine modulation of the Effects of Gamma Aminobutyric acid on Substantia Nigra Para Reticularo Neurons. *Science* 204 (1980)
83. Zivovick, B., Statton, B., Womas, F., Lloyd, L. and Bartholini, G. "Pharmacological an Therapeutic Actions of GABA Receptor Agonists" *J. Neural Transmission Suppl.* 18 (1983) 319-326.