

881225

//  
rej.



# **UNIVERSIDAD ANAHUAC**

Escuela de Psicología

Con Estudios Incorporados a la UNAM

**UNIVERSIDAD ANAHUAC**

VINCE IN DEO SIMUL

## **EFFECTOS DE LAS DROGAS DOPAMINER- GICAS EN LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO**

### **T E S I S**

Que para obtener el título de:

**LICENCIADO EN PSICOLOGIA  
AREA FISILOGIA**

**P r e s e n t a :**

**Hilda María Fernández de Ortega Bárcenas**

México, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1988



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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

	PAG
RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	3
CAPITULO I. CATECOLAMINAS .....	5
CAPITULO II. DOPAMINA .....	11
CAPITULO III. DOPAMINA Y CONDUCTA MOTORA .....	17
CAPITULO IV. CONTROL HORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL .....	23
CAPITULO V. CONTROL NEURAL DE LA CONDUCTA SEXUAL .....	32
CAPITULO VI. DOPAMINA Y CONDUCTA SEXUAL .....	42
CAPITULO VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	48
CAPITULO VII. METODO	
1. CONDUCTA SEXUAL .....	49
A) Sujetos .....	49
B) Diseño Experimental .....	50
C) Procedimiento .....	50
D) Definición de la medidas usadas .....	51
2. LOCOMOCION .....	52
A) Sujetos .....	52
B) Diseño Experimental .....	52
C) Procedimiento .....	52
3. EJECUCION MOTORA .....	53
A) Sujetos .....	53
B) Diseño Experimental .....	53
C) Procedimiento .....	53
4. DROGAS .....	54

5. TRATAMIENTO ESTADISTICO .....	57
CAPITULO IX. RESULTADOS	
1. CONDUCTA SEXUAL .....	58
2. LOCOMOCION .....	58
3. EJECUCION MOTORA .....	59
4. TABLAS Y GRAFICAS .....	61
CAPITULO X. CONCLUSIONES Y DISCUSION .....	110
CAPITULO XI. REFERENCIAS .....	117

## RESUMEN

Desde 1960 muchos investigadores han demostrado que al incrementar la transmisión dopaminérgica se facilita la conducta sexual de la rata macho mientras que al inhibir dicha transmisión la conducta se inhibe. De cualquier forma, estudios más recientes han modificada esta hipótesis. Las contradicciones encontradas pueden tener múltiples explicaciones; por ejemplo, la especificidad de las acciones farmacológicas de algunas de las drogas empleada. Así, al parecer las manipulaciones farmacológicas -- empleadas en el estudios del papel de la dopamina en el control de la conducta sexual no han sido lo suficientemente específicas para poder llegar a una conclusión definitiva. Finalmente, se sabe que la dopamina influye de manera importante en la modulación de las funciones motoras de un organismo, y que dichas funciones son esenciales para la ejecución de la conducta copulatoria.

En la mayoría de los estudios en los que se han empleado drogas dopaminérgicas no se han hecho ningún tipo de controles motores. En base a todo lo antes expuesto, el presente trabajo pretende reevaluar los efectos de las drogas dopaminérgicas sobre la conducta sexual de la rata macho tomando en consideración los efectos motores de las mismas. Adicionalmente se trató de incrementar la especificidad farmacológica de dichos agentes dopaminérgicos empleando antagonistas dopaminérgicos en dosis en las cuales se presupone que los efectos que tiene son predominantemente

postsinápticos. Para estimular dopamina se emplearon la anfetamina y el ácido anfonélico. Los antagonistas dopaminérgicos- usados fueron el pimozide, el haloperidol y el flupentixol. Ninguno de los agonistas dopaminérgicos empleados tuvo efecto - en la conducta sexual, a pesar de que provocaron un incremento- significativo de la locomoción. El pimozide no produjo ningún- cambio en la conducta sexual y en la ejecución motora, pero re- dujo la locomoción en las dosis más altas empleadas. El halope- ridol y el flupentixol causaron reducción en algunos de los pa- rámetros de la conducta sexual. Estos efectos coincidieron con aquellos obtenidos en la ejecución motora, es decir, estas dro- gas aumentaron el número de caídas de los animales tratados. Ambos antagonistas dopaminérgicos redujeron la actividad lomo- tora en dosis relativamente bajas. En conclusión, parece ser - que aquellas drogas que tiene fuertes efectos sobre la ejecuón motora alteran la conducta sexual.

## INTRODUCCION

El estudio sobre la dopamina como modulador de diferentes conductas ha sido impulsado principalmente desde que se descubrió que deficiencias dopaminérgicas están relacionadas con la enfermedad de Parkinson, del mismo modo el empleo de agentes dopaminérgicos como neurolépticos impulsó más aún la investigación acerca de dicho neurotransmisor (Carlsson, 1978; --- Hornykiewicz, 1978; Randrup y Munkrad, 1965 y 1972). Ahora se sabe que la dopamina juega un papel importante en enfermedades tales como la esquizofrenia, síndrome relacionado con alteraciones de todo tipo: atencionales, motoras, activacionales, -- motivacionales, etc... Es por ello que la investigación en -- animales sobre la acción de los sistemas dopaminérgicos ha cobrado gran importancia. La mayoría de los estudios experimentales ha sido dirigida hacia la investigación del papel que juega la dopamina en la integración sensoriomotriz (Cools, - y Van Rossum, 1976 y 1980; Divac y Oberg, 1979; Dunnet y --- Iversen, 1981; Mansden, 1982). Así, la conducta sexual se ha utilizado como un modelo para estudiar las interacciones de - los fármacos empleados en la clínica, puesto que existen buenas razones para suponer que esta conducta está controlada -- por el sistema dopaminérgico mesolímbico, sistema afectado en trastornos de tipo psicótico. Además del aspecto motivacio-- nal, la conducta sexual requiere de la locomoción, los procesos de atención, la coordinación sensoriomotora, etc..., procesos que como se mencionó anteriormente se alteran en síndro-

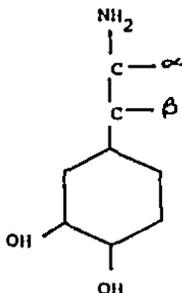
mes psicóticos.

De esta forma el estudio de la conducta sexual ayudaría a esclarecer la acción de los agentes dopaminérgicos empleados en el tratamiento de algunas enfermedades mentales.

## CATECOLAMINAS

Las catecolaminas son compuestos orgánicos que contienen un anillo de benceno y dos sustituyentes hidroxilos adyacentes además de un grupo amina.

Su estructura general es la siguiente:



Dentro de este grupo de sustancias se encuentra la dopamina -- (dihidroxifeniletilamina) y los compuestos que de ella se derivan tales como la norepinefrina y la epinefrina.

La vía de síntesis de todas las catecolaminas es común (Fig.1). Esta puede llevarse a cabo en el cerebro, en las células cromafines y en los nervios y ganglios simpáticos.

Se sintetizan a partir del aminoácido fenilalanina que al ser hidroxilado se convierte en L-tirosina, dicho aminoácido se encuentra presente en la sangre en una concentración de  $8 \times 10^{-5}$  M. El cerebro lo toma del torrente sanguíneo por medio de un transporte activo. Una vez dentro de él, la tirosi

na es convertida en dopamina (DA) por medio de varios pasos -- enzimáticos. La L-tirosina es hidroxilada por la tirosina--- hidroxilasa. Dicha enzima es estereoespecífica y para funcionar requiere de  $O_2$  y  $F^{2+}$ , además de la tetrahidropteridina como cofactor. Al hidroxilarse la tirosina se convierte en --- L-DOPA en DA. La DA por medio de la DA-  $\beta$  -hidroxilasa, que--- necesita oxígeno molecular y ácido ascórbico como cofactor --- para funcionar, es hidroxilada y convertida en norepinefrina. Luego la norepinefrina es N-metilada por la enzima feniletanil amina transferasa para formar epinefrina.

La regulación de la síntesis en la conversión de tirosina a -- norepinegrina ha sido un punto muy discutido. Inicialmente se pensó que la tasa de síntesis estaba regulada por la tirosina- hidroxilasa. Se creía que la reacción que lleva a cabo esta - enzima estaba regulada por una serie de mecanismos complejos - que continuamente ajustaban la tasa de síntesis de las cateco- laminas dependiendo de las demandas de neurotransmisor libe- rado, siendo tal neurotransmisor modulador la dopamina. Estos hallazgos fueron contradichos posteriormente. En 1963 Carlsson demostró que hay ocasiones en las que a pesar de no haber libe- ración de neurotransmisor, la tasa de síntesis está aumentada. De cualquier forma las drugs que inhiban la actividad de la ti- rosina hidroxilasa alterarán la síntesis catecolaminérgica. El inhibidor más comúnmente usado es la  $\alpha$ -metil-p-tirosina.-- Una vía alternativa en la regulación de la síntesis de las ami- nas es aquella en la que se manipula alguno de los sustratos-- de las enzimas involucradas en el proceso de síntesis. Tal es

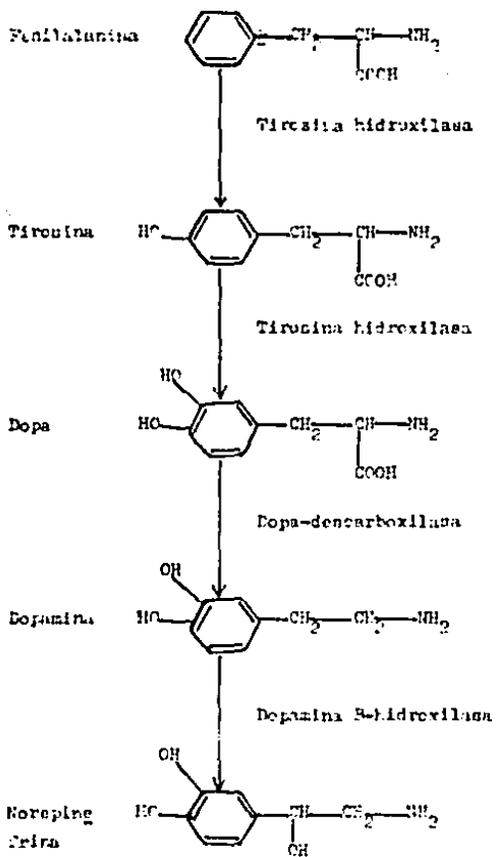


FIG. 1. Síntesis de las catecolaminas (Adaptado de Iverson y Iverson, 1981).

el caso de la L-DOPA, que al ser administrada sistémicamente eleva los niveles de DA en el cerebro (Iversen y Iversen, --- 1981). Metabólicamente la norepinefrina y la DA se degradan en vías similares (Fig. 2). Dicha degradación requiere de dos enzimas para llevarse a cabo, la catecol-O-metiltransferasa--- (COMT) y la monoaminaoxidasa (MAO). La COMT localizada en el citoplasma y el espacio sináptico o extracelular, y la MAO en las mitocondrias de las células ~~neurónicas~~.

Cualquier droga que interactúe con las células nerviosas catecolaminérgicas puede hacerlo en diez sitios de las mismas (Cooper y colab, 1982). El primer sitio es interviniendo con el -- transporte del precursor. En este punto es importante saber que a pesar de no haber ningún agente farmacológico capaz de -- bloquear el transporte activo de la tirosina, varios amináci-- dos aromáticos compiten por el transportador de la tirosina -- para entrar al sistema nervioso central. Esta competencia -- bajo condiciones patológicas, cuando se elevan los niveles --- sanguíneos de dichos aminoácidos es muy importante. Tal es el caso en la fenilcetonuria en la cual los altos niveles de fenilalanina en la sangre disminuyen la entrada de tirosina al - sistema nervioso central.

El segundo sitio de acción de las drogas es sobre la tirosina-hidroxilasa que como ya se mencionó puede ser inhibida por -- sustancias tales como la  $\alpha$ -metil-p-tirosina. El tercer y -- cuarto sitio de acción sería el engañar a dos enzimas adminis-- trando precursores falsos tales que la acción enzimática sobre ellos produzcan una sustancia que carezca de efecto en la mem-

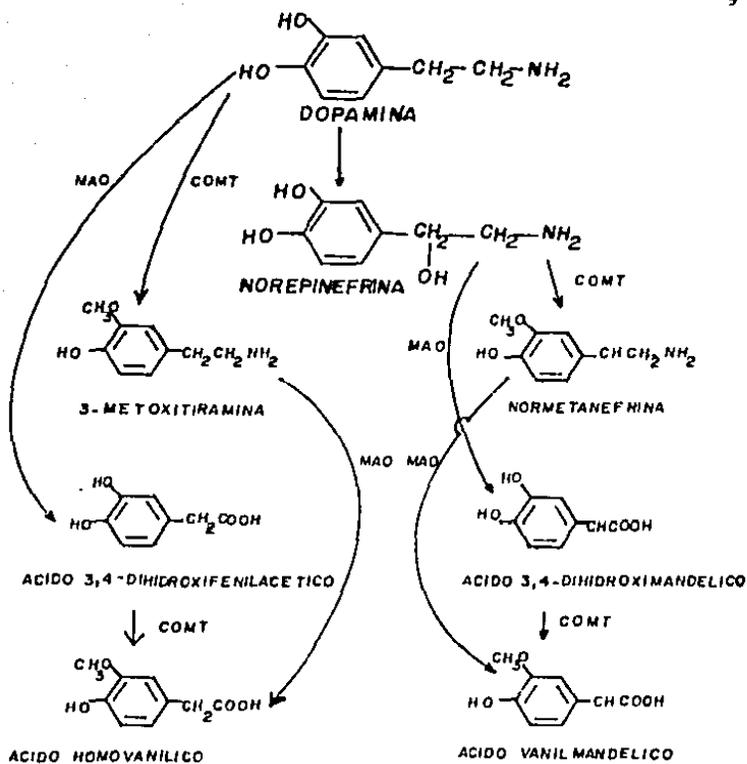


Fig. 2. Degradación de catecolaminas. MAO monoaminooxidasa, COMT catecol-O-metiltransferasa (Adaptado de Iversen y Iversen, 1981).

brana . A este producto se le llama falso transmisor. Más -- específicamente el tercer sitio se refiere a la acción de inhi bidores sobre la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, --- mientras que el cuarto sitio se refiere a la inhibición de la dopamina- $\beta$  -hidroxilasa. El quinto sitio corresponde a la degradación metabólica por la MAO. Las drogas que inhiben a esta enzima tienen en común la habilidad de bloquear la deaminación oxidativa de las aminas biogénicas.

El almacenamiento es el sexto sitio. Los alcaloides de Rauwol fia interfieren con el almacenamiento de las catecolaminas blo queando la entrada de amina en los gránulos de almacenamiento. El séptimo sitio se refiere a la liberación que es dependiente de iones de calcio. Es posible bloquear la liberación disminuyendo la concentración de calcio del medio celular.

Una droga puede tener acción sobre los receptores (octavo sitio); tal es el caso de los agonistas y antagonistas específicos de cada receptor celular. El noveno sitio está relacionado con la recaptura del neurotransmisor liberado. Sustancias que sean capaces de bloquear este mecanismo elevarán la concentración del transmisor liberado en el espacio sináptico.

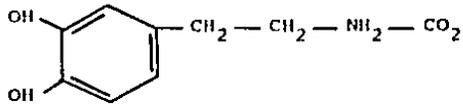
El último sitio de interacción es la catecol-O-metil transferasa. Dicha enzima puede ser inactivada por pirogalol y varios derivados de la tropolona.

A continuación discutiremos particularmente las propiedades y distribución de la DA, ya que este neurotransmisor es el objetivo del presente trabajo.

## DOPAMINA

A finales de los cincuentas el sueco Arvid Carlsson descubrió una sustancia a la que denominó dihidroxi-feniletilamina (dopamina). La DA se ha relacionado con la acción de medicamentos psicotrópicos y con diversas conductas entre las cuales están la conducta motora, la conducta sexual y los procesos de aprendizaje. Es por ello que se hace importante antes de discutir los efectos que la DA tiene sobre la conducta, -- describir sus características farmacológicas y su distribución en el sistema nervioso.

Su estructura química es la siguiente:



La DA parece actuar sobre dos tipos de receptores que -- genéricamente se denominan como receptor D1 y D2. Estos receptores parecen diferir más en sus características farmacológicas que en su localización respecto a la cual existen evidencias contradictorias (Creese, 1980; Iversen y colab., 1980; Spano, 1980).

Mientras que el receptor D1 está relacionado con la producción

de AMP cíclico, el D2 se caracteriza por actuar independiente del AMP cíclico o inhibir su formación (Kebabian y Calne, --- 1979). Los agentes químicos que actúan sobre cada uno de los receptores son diferentes; a pesar de ello hay drogas que tienen igual afinidad por cualquiera de los dos receptores. En la Tabla 1. se muestran los agonistas y antagonistas específicos y comunes para los dos receptores.

En lo que se refiere a su localización, como ya se mencionó -- antes, hay discrepancias. A pesar de que generalmente se reconoce que los receptores D1 están localizados presinápticamente y los D2 postsinápticamente, lo contrario sucede en el estriado en donde los estudios con lesiones de ácido kaínico sugieren que los receptores D1 son predominantemente postsinápticos, -- mientras que los D2 son presinápticos (Iversen, y colab., --- 1980; Martres, y colab., 1980). Por otro lado, los trabajos de Kebabian y Calne (1979) sugieren que los receptores dopaminérgicos D2 de la pituitaria son presinápticos. Estos datos hacen pensar que la localización del receptor está en función -- del sistema en el que este se encuentre.

La mayor densidad de receptores D1 se encuentra en el tubérculo olfatorio y en las terminales de las fibras aferentes es--- triadas. Los receptores D2 están localizados principalmente -- en la glándula pituitaria y en el estriado.

Además de los dos receptores dopaminérgicos antes descritos, -- en 1975 Carlsson dió el nombre de autorreceptores a receptores dopaminérgicos localizados en las terminales, somas, dendritas y axones neuronales. Las propiedades farmacológicas de dicho-

SUSTANCIAS	RECEPTORES	
	D1	D2
<u>Agonistas</u>		
SKF 38393	si	no
SKF 82526	si	no
Dihidroxi nomifensina	si	no
Ru 24926 (fenetilaminas)	no	si
Ru 24213 (fenetilaminas)	no	si
N-0434	no	si
LY141865 (ergolina)	no	si
*Anfetamina (agonista indirecto)	si	si
*Apomorfina (agonista indirecto)	si	si
*Acido anfonélico (agonista indirecto)	si	si
<u>Antagonistas</u>		
SCH 23390	si	no
(-) sulpiride	no	si
Domperidona	no	si
YM09151-2	no	si
Haloperidol	no	si
Pimozide	si	si
Ciz (Z) flupentixol 2(HCl)	si	si

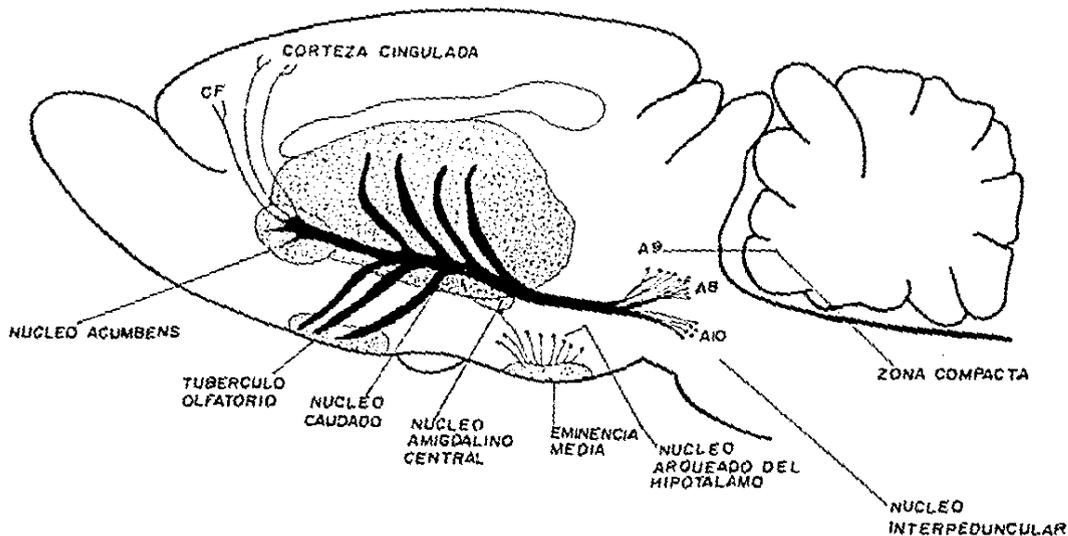
Tabla 1. Agonistas y antagonistas para cada uno de los receptores dopaminérgicos.

\* Provocan liberación de dopamina.

autorreceptor se parecen a aquellas del receptor D2 de la pituitaria. La sensibilidad de los autorreceptores por la DA parece ser mayor que la de los dos receptores clásicos. Se cree que los autorreceptores localizados en las terminaciones nerviosas modulan la tasa de biosíntesis y liberación de DA.

Los sistemas dopaminérgicos pueden dividirse en cuatro grupos. En la Figura 3., se muestra esquemáticamente la distribución de los principales grupos de neuronas dopaminérgicas. El primer grupo está formado por pequeñas neuronas localizadas en la retina y bulbo olfatorio. Tres sistemas forman el segundo grupo cuyos axones son de longitud intermedia. El primero se proyecta del núcleo arqueado y periventricular al lóbulo intermedio de la pituitaria y a la eminencia media. El segundo sistema sale del hipotálamo dorsal y posterior, y se proyecta al hipotálamo dorsal anterior y núcleo septal lateral. Las células dopaminérgicas del núcleo motor del décimo nervio craneal, el núcleo del tracto solitario y la radiación tegmental de la sustancia gris periacueductal forman el tercer sistema. El tercer grupo está representado por fibras descendentes que incluyen las células en el hipotálamo periventricular, la zona incerta y la sustancia nigra. Las neuronas de largos axones que conectan al tallo cerebral con las estructuras diencefálicas y telencefálicas (haz nigro-estriado, la proyección mesolímbica y el sistema mesocortical) conforman el cuarto grupo. El haz nigro-estriado se origina en la pars compacta (grupo celular A9) de la sustancia nigra (SN), sus axones se proyectan medialmente junto con las neuronas A10 al haz del cere-

FIG-3. DIAGRAMA ESQUEMATICO QUE MUESTRA LAS PRINCIPALES VIAS DOPAMINERGICAS CEREBRALES. LOS GRUPOS CELULARES ESTAN CLASIFICADOS DE ACUERDO A LA NOMENCLATURA DE DAHLSTRÖM Y FUXE (1965)(CF)CORTEZA FRONTAL. (ADAPTADO DE UNGERSTEDT, 1971).



bro medio. Las fibras laterales de este haz se proyectan al neocóstriado lateral, las fibras mediales al caudado y putamen. Las neuronas A10 mandan sus axones a las partes mediales y ventrales del neocóstriado. La proyección mesolímbica se origina en el grupo A10 (área ventral tegmental) y termina en el septum, núcleo acumbens, bulbo olfatorio y la amígdala. Las fibras mesocorticales tienen su origen en el área ventral tegmental y se proyectan a la corteza antero-media frontal, la corteza cingulada anterior y la corteza entorrinal.

De los tres últimos sistemas mencionados el que parece estar más involucrado en el control de la conducta sexual es el mesolímbico, aunque el mecanismo por el cual ejerce su influencia no se conoce. Sin embargo el sistema mesolímbico se relaciona con otros mecanismos conductuales, entre ellos mecanismos de reforzamiento, de aprendizaje y memoria, pero sobre todo ejerce gran influencia sobre los mecanismos motores del organismo. En este caso el núcleo acumbens podría funcionar como una interfase entre los mecanismos motivacionales de la conducta y los mecanismos de ejecución de la misma. Su localización dentro del sistema límbico y sus conexiones con el cuerpo estriado confiere al núcleo acumbens un lugar privilegiado para realizar tales funciones.

## DOPAMINA Y CONDUCTA MOTORA

Desde que la dopamina fue identificada en 1958, se han -- realizado diversos estudios cuyo fin es el de conocer la ana-- tomía, la función conductual y la importancia clínica de las - vías neuronales que utilizan este neurotransmisor.

Tanto los trabajos realizados en pacientes parkinsonícos así - como las manipulaciones experimentales que se han hecho de los sistemas dopaminérgicos, indican que la dopamina (DA) es un -- neurotransmisor involucrado en el control de la actividad moto-- ro (Hornykiewicz, 1979; Matthysse, 1974).

Los hallazgos experimentales demuestran que cualquier interven-- ción que decremente la actividad de los sistemas dopaminérgicos producirá hipoactividad. Dentro de este punto podemos mecionar los trabajos en los que la actividad de DA ha sido bloqueada-- ya sea por antagonistas farmacológicos (Aude, y colab., 1970) o por manipulaciones experimentales que incluyen lesiones ya --- sean químicas o electrolíticas. Como ejemplo tenemos los tra-- bajos de Carlsson y colaboradores (1958) y los de Ungerstedt - (1979) según los cuales después de la aplicación de drogas que depletan las catecolaminas tales como la reserpina y la  $\alpha$ -metil-p-tirosina en los primeros, y de la inyección bilateral de 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) en los segundos, la actividad loco-- motora de animales adultos disminuye.

Contrariamente, a lo antes mencionado, las drogas que incremen-- tan la locomoción producen conductas estereotipadas dependien-- do de la dosis aplicada (Fray, y colab., 1980; Lyon y Robbins,

1975). Estos efectos se dan al aplicar drogas tales como la -D-anfetamina, apomorfina, cocaína, L-dihidroxifenilalanina --- (L-DOPA) y otras drogas cuya acción es similar a la de las ya mencionadas (Cole, 1978; Costa y Garattini, 1970; Isaacson, - y colab., 1978).

Otras investigaciones se han orientado a la identificación de las vías dopaminérgicas responsables del control de la conducta motora. Siguiendo esta línea de investigación, se ha probado que las lesiones bilaterales con 6-OHDA en la sustancia --nigra traen como resultado hipocinesia (Marshall, y colab., -- 1974). Por otro lado la observación de pacientes parkinsonícos cuya característica principal es la rigidez de las extremida--des y la hipocinesia, hacen pensar que tal sistema nigro-estriado está implicado en el control de la conducta motora (Horny--kiewicz, 1979).

Las neuronas dopaminérgicas de los sistemas mesolímbico - y mesocortical también han sido involucrados en la actividad - motora aunque los resultados han sido contradictorio. Por ejemplo, las lesiones bilaterales del área ventral tegmental (AVT) con 6-OHDA en algunos casos no han tenido ningún efecto sobre la locomoción, mientras que otros autores han reportado ya -- sea un incremento o una disminución de la misma (Fink y Smith, 1980; Kobb y colab., 1981; Le Moal, y colab., 1975). Según Beninger y Phillips (1981), una posibilidad para expli--car los resultados contradictorios obtenidos es la inconsistencia en la extensión de la lesión realizada en las neuronas do--paminérgicas AVT. Así por ejemplo las lesiones con 6-OHDA que

producen grandes alteraciones en el AVT producen hipoactividad, mientras que lesiones pequeñas producen hiperactividad (Kobb, y colab., 1981). Adicionalmente se han obtenido datos contradictorios que hacen pensar que las regiones límbicas, el núcleo acumbens y el tubérculo olfatorio están involucrados en la actividad motora. Las lesiones bilaterales de estas zonas con 6-OHDA decremantan la actividad locomotora, (Iversen y Koob, 1977; Kobb, y colab., 1978). Por otro lado, la lesión similar a la antes mencionada de las neuronas dopaminérgicas terminales del área frontal produce hiperactividad (Carter y PycocK, 1980).

Estudios en los que se han empleado inyecciones localizadas de DA o agonistas dopaminérgicos en el núcleo acumbens han demostrado provocar hiperactividad en los animales tratados después de la aplicación de las mismas (Arnt, 1982; Costall y Naylor, 1975; Dill, y colab., 1979; Jackson, y colab., 1975; Pjaenburg y colab., 1976; Wachtel, y colab., 1979). Tomando en cuenta todos los resultados antes discutidos puede sugerirse que las neuronas dopaminérgicas mesocorticales inhiben la locomoción.

Diversos estudios sugieren que los sistemas mesolímbico y nigro-estriado modulan diferentes aspectos de la conducta motora estimulada por los agonistas dopaminérgicos. Mientras que las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas parecen estar involucradas en el incremento de la locomoción inducida por agonistas dopaminérgicos tales como la anfetamina y la apomorfin, el sistema nigro-estriado parece estar involucrado en la producción de conductas estereotipadas producidas con altas dosis

de las drogas antes mencionadas (Fray, y colab., 1980; Lyon - y Robbins, 1975). Los estudios realizados con amfetamina administrada sistémicamente en la rata producen hiperactividad, - sin embargo, la amfetamina no tiene efecto después de la lesión del núcleo acumbens con 6-OHDA (Carey, 1983). Esto sugiere -- que la hiperactividad es una consecuencia de la estimulación - del sistema mesolímbico. Por otro lado, la hiperactividad -- producida por la administración de amfetamina desaparece des-- pués de la lesión del cuerpo estriado con 6-OHDA (Carey, 1983). Adicionalmente, los estudios de Johnels (1982) en los cuales - se aplicó una microinyección local con el fin de bloquear o -- estimular los receptores dopaminérgicos bilateralmente en el - cuerpo estriado y el núcleo acumbens parecen indicar que la -- transmisión dopaminérgica en el núcleo acumbens controla la -- locomoción, mientras que la del cuerpo estriado controla el - tono muscular y la postura. Estos resultados apoyarían la di-- ferenciación estructural antes mencionada.

De todo lo mencionado anteriormente, parece que el daño - extenso de los sistemas dopaminérgicos cerebrales trae como -- consecuencia la alteración de la conducta motora. Es intere-- sante hacer notar que algunos estudios demuestran que a pesar- de la hipocinesia producida en algunos animales, estos mantie-- nen la habilidad para ejecutar respuestas motoras complejas -- cuando se presenta un estímulo intenso que da lugar a una de - estas cadenas motoras. Por ejemplo, ratas tratadas con neuro-- lépticos presentan conducta de escape cuando se les da un cho-- que eléctrico, pero no huyen al presentarse un estímulo calu--

roso (Beninger, y colab., 1980a; Beninger, y colab., 1980b). Este fenómeno se ha observado también en pacientes que sufren Parkinson, los cuales a pesar de su hipocinesia, pueden moverse con aparente facilidad cuando se enfrentan a situaciones -- peligrosas (Schwab, 1965; Schwab, 1972). Estas observaciones sugieren que los animales que tienen alguna alteración dopaminérgica no son capaces de ejecutar respuestas complejas per -- se, sin embargo, esta incapacidad desaparece bajo situaciones de estimulación intensa.

En base a lo anterior es factible suponer que si las drogas dopaminérgicas alteran de una forma u otra la conducta motora y siendo la conducta sexual una conducta que requiere de cadenas complejas de movimiento, cualquier efecto motor que -- pudieran tener dichas drogas modificará o alterará como consecuencia la conducta sexual.

## CONTROL HORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL

La conducta sexual es el resultado de la interacción de diversos factores entre los que se incluyen la estimulación ambiental, los procesos nerviosos que evocan las respuestas hacia tal estimulación y finalmente la acción de las hormonas sobre las estructuras nerviosas responsables de dicha conducta. De esta forma, la conducta sexual puede estudiarse desde cualquiera de los aspectos antes mencionados. En este capítulo nos referiremos al control hormonal de la conducta sexual.

La importancia de las hormonas gonadales para la iniciación y mantenimiento de la conducta sexual en los mamíferos se basa en múltiples evidencias. Primero, es bien conocido que la secreción de hormonas gonadales durante la etapa fetal y perinatal es necesaria para que se lleve a cabo la diferenciación de los órganos genitales del macho. Además son necesarias para el desarrollo de los mecanismos nerviosos centrales relacionados con la conducta sexual masculina. Segundo, muchas especies de mamíferos muestran un cambio estacional en su actividad reproductora. Dicha variación va acompañada de cambios de los niveles hormonales en los mamíferos. Tercero, la gonadectomía en animales prepúberes evita la maduración sexual, adicionalmente, la castración de animales sexualmente maduros provoca una disminución o hasta la anulación de la actividad sexual.

Las hormonas actúan como mensajeros que llevan su contenido informacional en su estructura química. Al reaccionar con sus células blanco específicas, se produce un cambio funcional-

en ellas, aunque dicha transformación no ha podido explicarse -- del todo.

Por su relación con la activación y mantenimiento de la conducta sexual masculina nos referiremos principalmente a la acción-androgénica. Las principales fuentes de producción de andrógenos son los testículos y las adrenales. Los testículos producen principalmente testosterona, mientras que las adrenales -- producen diversos andrógenos entre los que se encuentran la androstenodiona y la dihidroepiandrosterona. Dichas hormonas son sintetizadas y degradadas siguiendo diferentes vías. Una de -- las vías del metabolismo de la testosterona incluye la vía de -- la 5  $\alpha$ -reducción. Que se lleva a cabo mediante procesos reductores en una vía multienzimática llamada vía de 5 $\alpha$ -reducción. La testosterona puede ser convertida a estradiol por medio de -- su aromatización pero la 5  $\alpha$ -reducción previene tal aromatización. Entre los andrógenos reducidos por la 5 $\alpha$ -reductasa, la dihidrotestosterona es considerada la más importante.

Parte de la testosterona que produce el testículo es convertida en estradiol, mientras que parte de la androstenodiona que producen las adrenales es convertida en estrona. Dicha transformación se da en un sistema enzimático llamado aromatizador.

Los estudios de Steinbach y Kun (1937) fueron los primeros en indicar que la testosterona era convertida en una sustancia- que poseía actividad estrogénica. En base a estos los autores sugirieron que probablemente éste derivado estrogénico de la -- testosterona era un factor activo estimulante de la libido en --

el hombre. Esta hipótesis fue sostenida posteriormente por los estudios de Beyer y colaboradores (1970). Ellos encontraron -- que estos andrógenos que se convierten en estrógenos son capaces de estimular el estro en ratas hembras.

En lo que se refiere a los estudios de los efectos hormonales en la conducta sexual de la rata macho, la mayoría de los trabajos e refieren a los efectos que se dan después de la castración de los animales. En este punto numerosos estudios demostraron que la actividad sexual se reduce después de que un animal es castrado (Beach, 1944; Beach y Holtz, 1946; Beach y Nucci, 1970; Feder, 1971; Larsson, 1966; Stone, 1939; Whalen y colab., 1961). En la rata castrada el primer componente conductual afectado es la eyaculación. Este se afecta ya sea prolongándose la latencia de eyaculación o suprimiendo la respuesta eyaculatoria como tal. El segundo componente que desaparece es el de intromisión (Beach y Nucci, 1970; Stone, 1939). Las últimas respuestas en desaparecer son las de monta y la conducta precopulatoria (Madlafousek y colab., 1976).

Paralelamente a los cambios conductuales producidos por la castración, hay cambios morfológicos en el pene. El tamaño y peso de las glándulas disminuye y la papila epitelial de las glándulas se atrofia (Beach y Levinson, 1949; Phoenix y colab., 1976). Los cambios morfológicos posteriores a la castración pueden disminuir la atracción de la hembra por el macho. La disminución de la actividad sexual de la hembra puede a su vez disminuir la actividad sexual del macho. De cualquier forma aún permanece sin respuesta la cuestión de en que medida se afecta la conduc-

ta de un animal castrado por la alteración de la actividad sexual de parte de la hembra.

Dentro de los muchos factores que se piensa intervienen en el control de la conducta sexual, Young (1961) otorga gran importancia a la existencia de un genotipo que según él determina la duración o retención de la conducta sexual después de la castración del animal. Siguiendo este punto hipotético de investigación, Larsson (1966) observó que ningún grupo de animales - poco activos sexualmente mostraban patrones de monta después de un mes de efectuada la castración. Por otro lado las ratas muy activas sexualmente llegaban a eyacular aún después de 75 días de haber sido castradas y seguían presentando patrones de intromisión después de 105 días de la misma.

Otros estudios han intentado establecer algún tipo de relación entre la actividad sexual de los animales y la heterocigosidad de un gen en particular (Mc Gill y Tucker, 1964; Mc Gill y Haynes, 1973; Mc Gill y Manning, 1976). Los resultados de estos trabajos mostraron que la permanencia del reflejo eyaculatorio en animales castrados estaba asociada con la heterocigosidad de una población genética particular y que dicha permanencia se debía simplemente a la heterosis per se. Esto los llevó a pensar que debía haber algún genotipo que determinara la actividad sexual de un animal. De esta forma clasificaron a los animales en tres grupos genotípicos según su actividad sexual. El primer grupo se refiere a los genotipos de actividad sexual que desaparece casi inmediatamente después de la castración. El segundo genotipo corresponde a los animales que continúan copulando algún tiempo después de la castración, pero que rara vez eya

culaban. En un tercer grupo de genotipo se incluyeron animales que a pesar de la castración siguen mostrando eyaculaciones durante la cuarta semana postoperatoria.

A pesar de que la actividad sexual puede permanecer por un -- largo periodo de tiempo después de la pérdida de las gónadas, se ha visto que en todas las especies la actividad sexual disminuye casi inmediatamente después de la castración. Otros - autores piensan que el mantenimiento de la conducta después - de la castración se debe a la experiencia sexual del animal - más que a un factor genético. Con el fin de evaluar el papel que juega la experiencia en el mantenimiento de la actividad sexual en animales castrados, Larsson (sin publicar) observó que hay diferencias muy marcadas entre la conducta sexual de ratas con experiencia sexual previa y ratas sin experiencia. - Solamente que dicho efecto está limitado a las primeras semanas de prueba después de la castración, es decir, las diferencias conductuales observadas (% de eyaculaciones) inicialmente se referían al porcentaje de animales que obtenían la eyaculación. El 75% de los animales con experiencia sexual previa eyaculaba, mientras que ninguno de los animales sin experiencia eyaculaba. Esta diferencia desaparecía después de -- 15 días de la castración. Esto demostraba que el efecto de la experiencia en el mantenimiento de la conducta sexual no - evita que los animales dejen de copular.

Los cambios conductuales observados después de la castración de los animales se refieren a la prolongación de la latencia de eyaculación, a la disminución en el número de intromisio-

nes y a la disminución en el porcentaje de animales que copulan y eyaculan. La disminución de la actividad sexual como resultado de la castración de un animal y su reinducción por medio de hormonas gonadales, demuestran la importancia de estas en la conducta sexual.

Diversos estudios han demostrado que existe un efecto estimulador dosis-dependiente de la testosterona en la conducta sexual de ratas macho castradas prepuberalmente (Beach y Holtz-Tucker, 1949; Davidson, 1969; Davidson, y colab., 1971; Malmnäs, 1973). El primer parámetro conductual reestablecido por la administración de testosterona es el patrón de montas-seguido después de algunos días por la aparición de intromisiones y eyaculaciones. A medida que se incrementa la dosis de testosterona tanto la latencia de montas como la de intromisiones disminuye, al igual que la latencia de eyaculación y el intervalo posteyaculatorio. La relación dosis dependiente entre la intensidad de la conducta y la cantidad de hormonas administradas se observa solamente hasta que se alcanza el nivel hormonal que había en el animal antes de ser castrado, es decir, una vez alcanzado el nivel de conducta sexual normal del animal no es posible incrementar su actividad sexual con cantidades adicionales de hormonas (Grunt y Young, 1953; Larsson, 1966). Otros estudios han demostrado que no solamente la testosterona es capaz de reestablecer la conducta sexual de un animal castrado (Baum y Vreeburg, 1976; Hart, 1974; Paup y colab., 1975).

La actividad biológica de cualquier sustancia involucra-

conjuntamente la actividad de sus productos metabólicos. Como se mencionó al inicio de este capítulo, la testosterona -- por medio de su aromatización da origen a numerosos compues-- tos.

Ya que un compuesto derivado de la aromatización de la - testosterona es el estradiol, algunos estudios han intentado inducir conducta sexual en machos castrados con inyecciones - de estradiol (Ball, 1937; Ball, 1939; Beach, 1948; Pfaff y -- Zigmund, 1971). De acuerdo a estos estudios, el estradiol es capaz de estimular la conducta copulatoria cuando se inyecta- en altas concentraciones. Hay reestablecimiento de los patro- nes de monta e intromisión, y hasta del patrón eyaculatorio,- (Davidson, 1969;). La relativamente alta concentración de es- tradiol necesaria para activar la conducta sexual del macho - indica que es poco probable que esta hormona por si misma sea capaz de estimular la conducta. Diversos trabajos han sido - realizados sobre la hipótesis de que la acción estrogénica se suma a la acción de un andrógeno para activar la conducta se- xual. Larsson y colaboradores (1973) trataron a ratas castra- das antes de la pubertad con una combinación de dihidrotestos- terona y estradiol. Los animales fueron inyectados durante -- diez días con un tratamiento combinado de dihidrotestosterona (1 mg) con benzoato de estradiol (0.05, 0.5, 5.0 y 50 ug). Cuando ambas hormonas se combinaron se obtuvo una estimulación total de la conducta sexual. Dicha activación fue dosis-de-- pendiente de la cantidad de estradiol aplicada, es decir, a - medida que la dosis de estradiol se incrementaba, aumentaba -

el porcentaje de animales que llegaba a eyacular. Por el contrario, cuando se inyectaron solas cada una de las hormonas - no hubo ningún tipo de estimulación.

A partir de todos los estudios antes mencionados se puede concluir que solamente los andrógenos aromatizables son -- capaces de activar la conducta sexual de los cuales el más -- importante es el estradiol, el cual al reducirse se convierte en dihidrotestosterona. Ya que la dihidrotestosterona se considera un metabolito activo de la testosterona en la mayoría -- de las células sensibles a los andrógenos sería de esperarse -- que al igual que la testosterona la dihidrotestosterona estimulara también la conducta sexual. En este punto diversos estudios han demostrado que la aplicación de dihidrotestosterona es capaz de reestablecer la conducta sexual. Por ejemplo, --- Paup y colaboradores (1975) encontraron que ratas macho castradas mostraban eyaculaciones después de aplicarles diariamente durante 36 días inyecciones de 1 mg de dihidrotestosterona. -- Adicionalmente Baum y Vreeburg (1976) reportaron que los animales alcanzaban la eyaculación después de un tratamiento de --- 200 ug de propionato de dihidrotestosterona durante 16 días. -- Esta acción estimulatoria ha sido explicada por los autores -- por una conversión de la dihidrotestosterona en  $3\beta$ -androstano diol por medio de los eritrocitos en la sangre de la rata. --- Aunque dicho metabolito es reducido, este es capaz de activar la conducta sexual. Esta activación puede explicarse ya que-- el  $3\beta$ -androstano diol tiene afinidad por los receptores citoplasmáticos para el estradiol situados en el hipotálamo ante--

rior. Además de la dihidrotestosterona se han probado otros-- androgénos  $5\alpha$ -reducidos en la inducción de actividad copulatoria. Beyer y colaboradores (1973) probaron el efecto que tenían cuatro de estos compuestos androgénicos reducidos, la androstenodiona, el androstanediol, la androsterona y el  $5\alpha$ --androstanediol. Los resultados mostraron que ninguno de estos compuestos tiene efecto sobre la conducta sexual.

## CONTROL NEURAL DE LA CONDUCTA SEXUAL

Un segundo factor involucrado en la expresión de la conducta sexual, son los mecanismos neurales que subyacen a dicha conducta. Es bien sabido que dentro de la manifestación de esta conducta hay numerosos reflejos tales como el de erección del pene y la eyaculación. Dichos reflejos son controlados -- por la médula espinal.

Inicialmente la mayoría de los estudios neurofisiológicos se enfocaron a estudiar la influencia ejercida por los niveles -- superiores del sistema nervioso sobre estos patrones reflejos. Antes de que se conocieran los mecanismos de interacción entre los sistemas neurales y endocrinos la investigación se dirigió a estudiar el papel del cerebro en el control de la conducta -- sexual por medio de los métodos de lesión y estimulación cerebral. Posteriormente en los años sesentas investigadores en -- disciplinas tales como la neurofisiología, la farmacología y -- la bioquímica comenzaron a hacer estudios acerca de la conducta sexual. Pero la conducta sexual es una expresión de eventos que requiere de la armonía del funcionamiento de todo el -- cuerpo y por lo tanto no puede ser explicada mediante la medición en milisegundos de una respuesta o a partir de los eventos registrados en una célula nerviosa. Las respuestas sexuales son medidas en minutos, horas y hasta días.

La revisión que pretende hacerse de los sustratos neurales de la conducta sexual de la rata macho sólo será fragmentaria ya que se conoce muy poco acerca de ellos.

Para comenzar se discutirá el control de la médula espinal en la conducta sexual. La inervación sensorial y motora del tracto genital fue descrita a finales del siglo pasado por Langley y Anderson (1894 y 1896). Tal como se muestra en la Fig. 5, el pene y el escroto están inervados por la parte interna del nervio pudendo proveniente de los segmentos sexto lumbar y primero sacro dependiendo de la especie. La inervación motora de las glándulas sexuales accesorias y del conducto deferente está dada por medio de dos nervios, el primero el nervio pélvico (parasimpático) y el segundo, el nervio hipogástrico (simpático). La estimulación de los nervios parasimpáticos produce erección del pene y eyaculación mientras que la estimulación de las fibras simpáticas provoca flacidez del pene y emisión de semen de las vesículas seminales a la uretra (Semans y Langworthy, 1938). Tanto la eyaculación como la erección del pene son reflejos mediados por el sistema parasimpático. En la rata la lesión del nervio hipogástrico evita que el macho embarace a la hembra pero no modifica la conducta sexual (Bacq, 1931; Larsson y Swedin, 1971). A pesar de la remoción quirúrgica de las vesículas seminales, el conducto deferente y el músculo elevador del ano en la rata, no hay cambios observables en la conducta copulatoria de la rata macho (Beach y Wilson, 1963; Tissell y Larsson, 1979). Estos resultados indican que la actividad sexual normal de la rata es independiente de la información sensorial de estos órganos. Por otra parte, la sección de la médula espinal no impide que la rata pueda mostrar patrones coordinados de erecciones penianas (Hart, ---

NERVIO PUDENDO (L6-S1)

NERVIO PELVICO (L6-S1)

NERVIO HIPOGASTRICO  
(T13-L1)

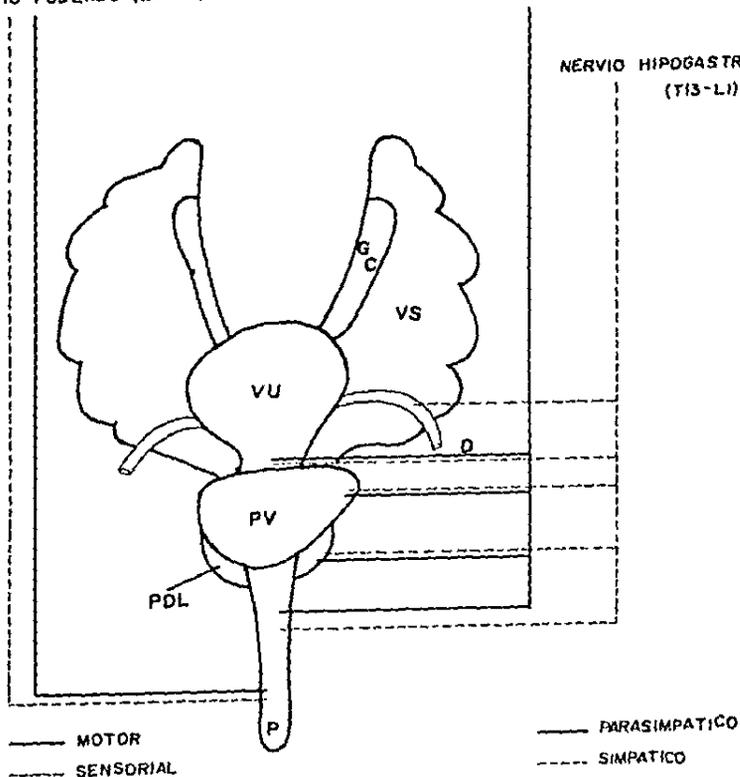


Fig. 5. INERVACION SENSORIAL Y MOTORA DEL TRACTO GENITAL DE LOS MAMIFEROS. (P) PENE, (PV) PROSTATA VENTRAL, (PDL) PROSTATA DORSOLATERAL, (VU) VEJIGA URINARIA, (GC) GLANDULA COAGULANTE, (VS) VESICULA SEMINAL, (CD) CONDUCTO DEFERENTE. (ADAPTADO DE LARSSON, 1979).

1968a; Hart, 1968b). Adicionalmente se ha visto que estos reflejos son hormona-dependientes, ya que después de la castración su frecuencia disminuye. Tales reflejos pueden ser reinducidos mediante tratamientos sistémicos de testosterona (Hart, 1967) o con implantes de testosterona en la médula espinal --- (Hart, 1968c). Los resultados de los estudios que involucran mecanismos espinales en el control de la conducta sexual son muy complejos. Por un lado, la denervación del pene a pesar de que lo vuelve insensible no evita que haya erección y eyacuación (Dahlof y Larsson, 1976; Mc Lean y Ploog, 1962). Además la complejidad es mayor si se toma en cuenta que no se ha resultado el origen de la información sensorial necesaria para que se lleve a cabo la conducta sexual.

En el aspecto motor, la simpatectomía completa y aún la denervación de los órganos genitales internos, no alteran la conducta. De cualquier forma se requiere de mayor conocimiento acerca del control de la médula espinal, para elucidar como es que esta puede modular la actividad sexual si es que ese fuera el caso.

El segundo sustrato neural estudiado ha sido el cerebro. Por sus extensión y complejidad cada trabajo realizado en este campo se advoca a una región cerebral en particular. Desde que se descubrió la importancia del hipotálamo en la regulación de las funciones corporales básicas tales como la conducta de ingestión, los investigadores se interesaron en la función del hipotálamo como posible regulador de la conducta sexual (Bard, 1940). En 1941, Brookhart y Dey encontraron que la lesión ---

electrolítica del hipotálamo suprimía la conducta sexual tanto de la rata macho como de la hembra. Quince años más tarde --- Soularíac y Soularíac (1956) haciendo lesiones electrolíticas en varias regiones del hipotálamo demostraron que las lesiones bilaterales que incluían la región preóptica y la parte anterior del hipotálamo suprimían la conducta sexual del macho sin causar atrofia gonadal. En este mismo trabajo se encontró que cuando la parte lesionada correspondía a la región lateral anterior del hipotálamo no había alteración de la conducta, mientras que la lesión del hipotálamo posterior y los cuerpos mamilares producían atrofia gonadal y supresión de la conducta copulatoria. Estos resultados indicaban que existían regiones bien localizadas en el hipotálamo que se encargaban de la regulación de la conducta sexual. Sin embargo, Phoenix (1961) reportó que no existía una región específica en el hipotálamo crucial en la expresión de la conducta ya que las lesiones provocadas entre el núcleo paraventricular y el núcleo preeliminar sin importar la extensión de la lesión eliminaba la conducta sexual masculina en cuyos sin que hubiera deficiencias hormonales. En otro trabajo realizado por Heimer y Larsson (1966 y 1967) se encontró que las lesiones extensas que incluían el área preóptica media (APOm) y el hipotálamo anterior, suprimían la conducta sexual temporalmente en algunos animales. Por otro lado, las lesiones extensas del hipotálamo lateral anterior y la región lateral preóptica, no alteraban la conducta. Un hallazgo interesante fue que el tratamiento con testosterona no reestableció la conducta en animales con lesión en el --

APOM. La hipótesis de que tanto el área preóptica como el hipotálamo anterior contienen elementos neurales importantes para la expresión de la conducta sexual masculina ha sido apoyada por los resultados obtenidos en trabajos que emplearon las técnicas de estimulación eléctrica. En 1954, Hillarp y colaboradores provocaron un incremento en la actividad sexual después de la estimulación del hipotálamo anterior. Al estimular eléctricamente el hipotálamo anterior dorsolateral, Vaughan y Fisher (1962) provocaron cambios dramáticos en la conducta sexual. Las ratas eyacularon después de muy pocas intromisiones, los periodos refractarios después de la eyaculación se acortaron, y mostraron un número anormalmente alto de eyaculaciones en el periodo de prueba. Sin embargo, en este estudio no se realizó ninguna verificación histológica de la localización del electrodo de estimulación. Diversos trabajos posteriores han encontrado cambios similares a los antes descritos por medio de la estimulación del APOM (Van Dis y Larsson, 1970; Malsbury, 1971; Merari y Ginto, 1975). En base a estos resultados, se piensa que el APOM puede ser vista como el origen de una vía final común para la conducta sexual, la cual puede ser activada por sistemas sensoriales tales como el gustatorio, el auditivo, el visual, el olfatorio y el táctil, además de las hormonas circulantes. Larsson (1979) menciona cinco razones probables según las cuales las lesiones del APOM suprimen la conducta sexual. La primera se refiere a la posible alteración del control del hipotálamo sobre la pituitaria y como consecuencia sobre las gónadas. La segunda razón podría ser que dicha

lesión incapacita al animal a responder a cualquier estímulo,-- en este caso a la hembra. Una tercera explicación estaría dada por la alteración de respuestas motoras necesarias para la copulación. La cuarta razón se refiere a la destrucción de neuronas capaces de responder a las hormonas gonadales y la quinta y última razón sería la alteración de un sistema neurotransmisor-químico cerebral.

Otro sistema neural que se ha pensado está involucrado en la conducta sexual son las vías olfatorias. En la rata macho - las lesiones olfatorias producen alteraciones en la conducta -- sexual (Heimer y Larsson, 1967). Estas alteraciones se refie-- ren a la supresión de eyaculación en la mayoría de los animales, o en caso de que se presente, la latencia de eyaculación es muy prolongada. Efectos similares se han obtenido después de la -- destrucción de la mucosa olfatoria o de la lesión del bulbo olfatorio (Larsson, 1973). El tubérculo olfatorio también ha sido relacionado con la conducta sexual, debido a que sus proyec-- ciones llegan al núcleo dorsomedial del tálamo (Heimer, 1972; - Scott y Leonard, 1971) y a que está íntimamente conectado con - el núcleo caudado (Heimer y Wilson, 1975). A través de estas - dos estructuras, el sistema olfatorio se conecta con la corteza cerebral, el hipocampo y el cuerpo estriado. A pesar de sus -- conexiones, pocos trabajos se han realizado para investigar la función del tubérculo olfatorio en la conducta sexual. Según - Hitt y colaboradores (1973), la lesión del tubérculo olfatorio reduce la actividad sexual en macho. Sin embargo no hay - otros estudios que lo apoyen.

Por su relación con el hipotálamo, la amígdala se ha considerado como una estructura neural importante en la expresión de la conducta sexual. Las lesiones de la amígdala causan una disminución de la actividad sexual en ratas. Schwartz y Kling (1964) encontraron que las lesiones laterales amígdalinas de ratas prepúberes provocaban una inhibición de la conducta sexual cuando dichas ratas eran adultas. Siguiendo esta línea de investigación, Bermant y colaboradores (1968) reportaron cambios temporales en la conducta copulatoria después de la lesión electrolítica bilateral de amígdala. Inicialmente los intervalos intercopulatorios y posteyaculatorios se alargaron. La mayoría de los estudios concuerdan en que después de la lesión amígdalina hay una disminución de la conducta sexual (Bermant, 1968; Giantonio, y colab., 1970; Kaada y colab., 1969). Adicionalmente la lesión de la stria terminalis, que es una vía de conexión entre la amígdala y el hipotálamo, produce un incremento en el número de intromisiones para alcanzar la eyaculación (Emery y Sachs, 1976).

Mientras que las lesiones de la amígdala causan una disminución de la actividad sexual, la estimulación de la misma produce el efecto contrario. El problema en los estudios en los que se utiliza la estimulación amígdalina es que dicha estimulación fácilmente causa la lesión de la estructura.

La tercera conexión olfatoria está hecha con el hipocampo por ello es interesante observar si dicha estructura tiene alguna relación con la conducta sexual. Se han encontrado resultados contradictorios. Por un lado, solamente la lesión dor-

sal del hipocampo produce cambios significativos en la actividad sexual. Los intervalos intercopulatorio y posteyaculatorios disminuyeron progresivamente (Bermant y colab., 1968). - Mientras que Dewsbury y colaboradores (1968) encontraron que la extirpación por aspiración del hipocampo dorsal y ventral, así como la neocorteza subyacente provocan un incremento en las latencias de montas e intromisiones. Por otro lado las lesiones dorsales y neocorticales no afectaron la conducta. Asumiendo que el APOM ejerce su influencia en la conducta sexual a través de sus conexiones con el área lateral hipotalámica, se abre una pregunta que cuestiona si dichas influencias están moduladas por la acción del haz medio del cerebro anterior (HMCA). La estimulación eléctrica del HMCA facilita la conducta sexual masculina. Dicha facilitación se refleja en el acortamiento de las latencias de eyacuación y de los intervalos posteyaculatorios, así como en la reducción del número de intromisiones necesarias para eyacular (Caggiula y -- Hoebel 1966; Caggiula y Szechtman, 1972; Eibergen y Caggiula, 1973). Sumándose a estos estudios está el de Herberg (1963)- el cual muestra que la estimulación de HCMA produce eyacuación espontánea en la rata macho. Es importante hacer notar que la estimulación del HCMA no incrementa la actividad sexual si anterior a esta estimulación se estimula el APOM (Caggiula y Szechtman, 1972). Esto sugiere que la estimulación eléctrica es capaz de activar procesos tanto inhibitorios como excitatorios. Contrariamente la lesión del HMCA provoca cambios similares a los inducidos por la lesión del APOM. Las laten-

cias de monta e intromisión se alargan (Caggiula y colab., --- 1973). Al igual que al lesionar el APOM, el problema de la interpretación de los resultados radica en que la alteración de la conducta sexual, puede ser una consecuencia secundaria de la alteración de la responsividad del animal a la estimulación.

Los tres últimos sustratos cerebrales que se han relacionado con el control de la conducta sexual son la corteza y las estructuras tanto diencefálicas como mesencefálicas. De acuerdo a Beach (1944), las lesiones que incluyen menos del 20% del total de la corteza no alteran la conducta sexual. Sin embargo, si la lesión es del 60% o más de la corteza, la conducta sexual se inhibe completamente en las ratas. Estos resultados indicarían que no es la zona lesionada sino la extensión de la lesión lo que es importante para la alteración de la conducta. Aunque Larsson (1962) con lesiones relativamente pequeñas (12%) de la corteza encontró que las lesiones de las regiones laterales son más efectivas en la eliminación de la conducta copulatoria que las lesiones de las partes medias de la corteza. Aún más efectivas son las lesiones de la parte frontal. Estos estudios han sido cuestionados ya que en todos ellos las lesiones incluyen a estructuras subcorticales. En lo que respecta a los estudios meso-diencefálicos, la lesión de la unión entre el mesencéfalo y el diencefalo trae como resultado un incremento drástico en la conducta sexual (Heimer y Larsson, 1966). Dicho incremento se refleja en que los animales eyaculan después de menor número de intromisiones que los normales y hay una -- disminución muy marcada de las latencias. Barfield y colaborg

dores (1975) siguieron los efectos que tenían las lesiones que se limitaban a pequeñas áreas de la parte rostral del cerebro-medio. Encontraron que hay cambios similares a los encontrados por Heimer y Larsson, (1964), En el caso del trabajo de Clark y colaboradores (1975) las lesiones interrumpieron las vías catecolaminérgicas ascendentes del mesencéfalo y hubo una reducción del nivel norepinefrínico de la corteza cerebral. -- Los cambios conductuales obtenidos fueron relacionados con tal depleción catecolaminérgica.

Así, puede concluirse que parece que la conducta sexual depende de la activación de dos mecanismos, uno inhibitorio y otro excitatorio. El mecanismo excitatorio está dado por el APOm y se extiende a otras estructuras tales como la *stria terminalis*. El mecanismo inhibitorio no ha sido bien localizado, pero se supone que incluye las porciones caudales del diencefalo y el área dorsal del hipocampo. Ya que la lesión de cualquiera de estas áreas involucra también la alteración de sistemas de --- transmisión química cerebral, quedaría la posibilidad de que la alteración se debe más que a la lesión estructural a una -- disfunción fisiológica en un sistema de transmisión cerebral.- En el siguiente capítulo discutiremos precisamente cuales son algunos resultados obtenidos al alterar sistemas de transmi--- sión que se han asociado con la regulación de la conducta sexual.

## DOPAMINA Y CONDUCTA SEXUAL

La dopamina se ha involucrado en la evocación y modulación de diferentes conducta entre las que se encuentran principalmente la conducta motora, el aprendizaje y la que para nuestros -- propósitos es de mayor interés, la conducta sexual. El interés por estudiar los efectos de las drogas dopaminérgicas sobre la conducta sexual surgió del hecho de que la administración crónica de L-DOPA a pacientes parkinsonianos y de anfetaminas y cocaína en adictos, provoca un aumento de la libido sexual (Gessa y Tagliamonte, 1974a; Snyder, 1972). Por otro lado, la impotencia y la frigidez aparecían como efectos secundarios al tratamiento con neurolepticos tales como la butirofenonas y las fenotiazinas (Deshares, y colab., 1957; Delay y Deniker, 1961; -- Kamn, 1965; Haider, 1966). En base a estas observaciones diversos investigadores de todas partes del mundo, especialmente los suecos y los italianos comenzaron a realizar estudios acerca -- del posible papel de la dopamina (DA) como modulador de la conducta sexual. Los primeros experimentos que demostraron la posible existencia de una regulación dopaminérgica sobre la conducta copulatoria, fueron aquellos en los que se administró anfetamina o apomorfin a animales pretratados con tetrabenzina, -- dos drogas que activan directa o indirectamente los receptores de DA (Bignami, 1966; Butcher y colab., 1969; Soularic y Soularic, 1957).

Bignami (1966) reportó que había un incremento en el número de intromisiones en ratas intactas que recibieron un tratamiento -

de 0.5 mg/kg de anfetamina. En lo que toca a la apomorfina, - se ha encontrado que en dosis de entre 0.4 y 0.8 mg/kg se acorta tan la latencia de eyaculación y reduce el número de montas e intromisiones necesarias para llegar a la eyaculación, mientras que en dosis más altas, la apomorfina inhibe a la conducta sexual (Butcher, y colab., 1969; Gessa y Tagliamonte, 1975; Tagliamonte, y colab., 1974). La disminución de la frecuencia - de intromisiones y la reducción de la latencia de eyaculación- después de la aplicación de apomorfina puede interpretarse como un efecto secundario debido a un mecanismo de retroalimentación incrementado o a un incremento en el tono de los mecanismos centrales.

Siguiendo esta misma línea de investigación, Gessa y Tagliamonte (1975) obtuvieron un incremento en el número de ratas que - mostraban montas e intromisiones al administrar a estos animales una dosis de 30 ug/kg de apomorfina aplicada subcutáneamente. En este mismo estudio lograron bloquear el efecto estimulatorio inducido por la apomorfina con la aplicación de L-DOPA dando un tratamiento adicional de 100 ug/kg.

Otros estudios en los que se han empleado diferentes drogas dopaminérgicas generalmente combinadas con otras que modifican - la actividad monoaminérgica general del cerebro parecen indicar que incrementos en los niveles dopaminérgicos centrales -- estimulan la conducta sexual. En 1973, Benkert y colaboradores observaron montas macho a macho en animales pretratados con -- paraclorofenilalanina (PCPA) a los que se les había administrado L-DOPA en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa

periférica el Ro 4-4602. Esta combinación provoca una acumulación de DA y reduce los niveles de serotonina. El mismo efecto fue observado por DaPrada y colaboradores (1972) después -- del tratamiento con L-DOPA en ratas pretratadas con Ro 4-4602. En este trabajo fue demostrado por los mismos autores que no -- sólo había un incremento del nivel de DA sino que además había una depleción significativa del nivel serotoninérgico cerebral. Usando la misma combinación de L-DOPA y Ro 4-4602 algunos au-- tores incrementaron el porcentaje de animales que eyaculaban-- en ratas con bajos niveles basales de conducta sexual (Gessa-- y Tagliamonte, 1974 a y b; Tagliamonte, y colab., 1974). Con-- trariamente a estos resultados Hyyppä y colaboradores (1971)-- no obtuvieron cambios específicos en la conducta sexual de la-- rata macho después de un tratamiento de L-DOPA combinado con -- Ro 4-4602. La administración de 100 mg/kg de L-DOPA combinada con un inhibidor de la descarboxilasa de los aminoácidos aro-- máticos, la benserazida (50 mg/kg), no tiene efecto sobre la -- conducta sexual (Hyyppä, y colab., 1971). Cuando la L-DOPA -- fue administrada a animales con bajo nivel de actividad sexual combinada con benserazida la proporción de animales que montó-- e hizo intromisiones pre-eyaculatoria se incrementó. Además, -- la latencia de eyaculación y el intervalo posteyaculatorio se-- acortan (Tagliamonte, y colab., 1974). El mismo efecto fue ob-- servado por estos autores después del tratamiento con apomorfi-- na en dosis de 0.5 mg/kg. Este efecto estimulador fue blo-- queado por la administración de haloperidol (1.0 mg/kg) (Andén y colab., 1970). La dosis de haloperidol necesaria para con--

trarrrestar el efecto estimulatorio tanto de la apomorfina así como la de la L-DOPA es una dosis que induce catalepsia y mantiene a los machos inmóviles por lo menos durante dos hora, -- (Malmnäs, 1975).

Por otro lado la depleción cerebral catecolaminérgica con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) parece provocar una inhibición de la -- conducta sexual (Caggiula, y colab., 1976; McIntosh y Barfield, 1984). Esta inhibición fue explicada por los autores como una inhibición de la motivación sexual del animal. En conjunto to dos estos estudios muestran una clara estimulación de la con-- ducta sexual al incrementar la transmisión DAérgica o por el-- contrario una inhibición de la misma al bloquear la acción de-- DA. De cualquier manera trabajos más recientes han sugerido - que es necesario revisar esta hipótesis. El empleo de la admi-- nistración de L-DOPA además de un inhibidor periférico de la - descarboxilasa el Mk 486 parece no tener efecto sobre la con-- ducta copulatoria según los estudios de Ryyppä y colaboradores (1971). Más aún parece que esta combinación produce un efecto inhibitorio (Gray, y colab., 1974). Adicionalmente, Napoli-- Farris y colaboradores (1984) al emplear un agonista del auto-- rreceptor DAérgico, el 3-PPP provocaron una facilitación en - la eyaculación a pesar de que se supone que la estimulación de dicho autorreceptor produce una reducción de la transmisión -- DAérgica. Estos resultados coinciden con los obtenidos por - Ahlenius y Larsson (1984), según los cuales la forma (-)3-PPP- en dosis de 1 a 8 mg/kg no tiene ningún efecto sobre la conduc-- ta sexual.

Otro antagonista dopaminérgico, el haloperidol, en dosis relativamente altas redujo la latencia de eyaculación y el número de intromisiones que preceden a la eyaculación (Ahlenius y Larsson, 1984; Napoli-Farris y colab., 1984). Por otro lado los resultados al utilizar pimozide han sido poco claros. Mientras que incrementa las latencias de montas e intromisiones precedentes a la eyaculación (Mc. Intosh y Barfield, 1984). Trabajos en los que se empleó el RDS-127 parecían provocar una facilitación de la conducta sexual de la rata macho (Clark, y colab., 1982 y 1983). Solamente que dicha sustancia parece producir un efecto doble es decir, además de estimular a los receptores DAérgicos estimula a los receptores serotoninérgicos (Clark, y colab., 1985).

Las contradicciones encontradas en el estudio del papel de la DA en la conducta sexual de la rata macho pueden deberse a diversos factores. Parece que las manipulaciones farmacológicas empleadas para tal fin no han sido lo suficientemente específicas como para poder esclarecer la importancia de dicho neurotransmisor en la modulación de esta conducta. Adicionalmente en la mayoría de los estudios se le dio poca o ninguna importancia a las variaciones hormonales en los animales a pesar de que evidentemente es una conducta regulada por hormonas. Finalmente la especificidad de las acciones conductuales de las drogas no ha sido controlada, con esto nos referimos a la implicación que tiene el uso de dichas drogas y sus efectos sobre las funciones motoras, funciones sobre las que DA ejerce una regulación muy importante, como se explicó en capítulos --

anteriores.

Tomando en cuenta los puntos antes mencionados, el presente trabajo pretende reevaluar el efecto de la alteración en la transmisión DANérgica sobre la conducta sexual tomando en cuenta aspectos hormonales y motores, así como la especificidad de las sustancias empleadas en la manipulación farmacológica.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En vista de los datos contradictorios que apoyan la influencia de la actividad de los sistemas dopaminérgicos sobre la modulación de la conducta sexual, el presente trabajo pretende -- investigar y revisar los datos anteriormente obtenidos en trabajos realizados acerca de este tema. Para ello es necesario establecer como primer punto si existe una relación entre los niveles dopaminérgicos cerebrales y la conducta copulatoria antes de afirmar que tales sistemas dopaminérgicos están involucrados en dicha modulación. Por esta razón se decidió utilizar drogas dopaminérgicas para estimular de forma específica la acción de dopamina; así como drogas que inhiben específicamente la transmisión dopaminérgica. En las investigaciones previas se habían utilizado sustancias que preferentemente bloquean al receptor - D2, y drogas cuyo efecto principal es la inducción de la liberación de dopamina. En nuestra investigación se planteó además del uso de las drogas ya empleadas en trabajos anteriores la -- utilización de drogas cuya acción es específica sobre los dos tipos de receptores dopaminérgicos. Adicionalmente, ya que se sabe que las drogas dopaminérgicas provocan perturbaciones motoras se decidió evaluar tanto el efecto de las drogas en la capacidad ambulatoria del animal (locomoción) así como en su habilidad para llevar a cabo tareas motoras que requieren de la coordinación de movimientos complejos (ejecución motora) que la mayoría de las ratas no es capaz de ejecutar sin fallar.

## METODO

### CONDUCTA SEXUAL

Sujetos: Se utilizaron 92 ratas macho de la cepa Wistar- cuyos pesos fluctuaron entre 350 y 450 gramos, ubicadas en cajas de acrílico por pares teniendo libre acceso a comida y --- agua. Los animales fueron mantenidos bajo un ritmo artificial de luz-oscuridad (12 horas de luz y 12 horas de oscuridad). Para la obtención de sujetos se utilizó el siguiente procedi--- miento: los machos fueron observados durante 15 minutos con -- hembras receptivas. Si durante este periodo el macho eyacula--- ba se le seleccionaba para la fase experimental. Los machos - seleccionados fueron castrados para mantener los niveles de -- respuesta copulatoria constantes, lo que permite observar fá--- cilmente los efectos de una droga.

Al momento de la castración se les implantó subcutáneamente a los animales una cápsula de silicón de 20 mm de largo (0.062 - pulgadas de diámetro interior; 0.125 pulgadas de diámetro ex--- terior; Dow Corning Corp) conteniendo cristales de testosterona (SIGMA); dicha cápsula produce niveles de conducta copulato--- ria semejantes a los de una rata intacta durante varios meses- (Damassa, y colab., 1977). A todos los sujetos se les dieron- 8 días de recuperación y entonces se procedió a la fase expe--- rimental.

Las hembras utilizadas (Wistar, 200-300 gramos) en la observa--- ción fueron ovariectomizadas para inducir estro artificial y-

tener una hembra altamente receptiva durante la observación.- La inducción artificial del estro se hacía por la inyección de benzoato de estradiol (SIGMA) 56 horas antes de la observación (25 ug/rata) y 4 horas antes de la misma eran inyectadas con 1 mg/rata de progesterona (Aldrich). Los esteroides fueron disueltos en aceite de oliva y administrados subcutáneamente en un volumen de 0.2 mg/rata.

Tanto los machos como las hembras fueron anestesiados con brevítal sódico (Lilly) en dosis de 40 mg/kg.

Diseño: Se utilizó un cuadro latino; es decir, todas las ratas recibieron todas las dosis de una sustancia pero no se trató a ninguna rata con más de una droga. El intervalo entre cada tratamiento fue de por los menos siete días.

Procedimiento: Los animales fueron observado entre la 40 y 60 hora del periodo de oscuridad. Los machos fueron observados en cajas de madera rectangulares (40x60x40 cm) con un frente de acrílico transparente de 27 cm de altura y con tapa de malla de alambre.

Los sujetos fueron introducidos en la caja a través de una abertura de 13 cm entre el frente de acrílico y la tapa. Los machos fueron observados durante 15 minutos con una hembra receptiva registrando los siguientes parámetros: montas, intromisiones, eyaculación, latencia de monta, latencia de intromisión, latencia de eyaculación e intervalo posteyaculatorio. La observación terminaba después de una serie copulatoria com

pleta (después del intervalo posteyaculatorio), o si no había eyaculación 15 minutos después de la introducción del macho a la caja de observación.

Definición de las medidas usadas.

**Monta:** el macho monta a la hembra realizando movimientos pélvicos después de los cuales desmonta lentamente.

**Intromisión:** una monta en la cual el macho permanece mayor tiempo sobre la hembra y penetra a la misma, desmonta vigorosamente e inmediatamente se lame el pene.

**Eyaculación:** intromisión en la cual el macho permanece sobre la hembra un periodo de tiempo mayor al de una intromisión, la eyaculación se verifica observando el tapón vaginal de la hembra.

**Latencia de monta:** tiempo desde la introducción del macho a la caja de observación hasta la primera monta.

**Latencia de intromisión:** tiempo desde la introducción del macho a la caja de observación hasta la primera intromisión.

**Latencia de eyaculación:** tiempo desde la primera intromisión hasta la eyaculación.

**Intervalo posteyaculatorio:** tiempo desde la eyaculación hasta la primera intromisión de la siguiente serie copulatoria.

**Frecuencia de montas:** El número de montas dividido entre el tiempo desde la primera monta hasta el final de la observación o hasta la eyaculación.

**Frecuencia de intromisiones:** el número de intromisiones dividido entre el tiempo desde la primera intromisión hasta el final de la observación.

**Indice de actividad sexual (IAS):** es una medida global de la intensidad de la conducta sexual.

## LOCOMOCION

Sujetos: Se utilizaron 175 ratas macho de cepa Wistar - (350-450 gramos). Los sujetos fueron mantenidos bajo las mismas condiciones ambientales que para la conducta sexual, sólo que los animales utilizados estaban intactos ya que estudios-pilotos han demostrado que esta conducta es idéntica en animales intactos y en los castrados (con implante de testosterona).

Diseño: Se utilizó el contrabalanceo, es decir, en una sesión experimental la mitad de los animales recibían el tratamiento experimental mientras que el resto recibía el tratamiento control. La siguiente sesión la mitad de los animales que había recibido inicialmente el tratamiento experimental - ahora recibía el control y viceversa. Ningún animal recibió más de una dosis de la droga.

Procedimiento: Los animales fueron probados entre la 4ª y 6ª hora de la fase oscura del ciclo. Los animales eran colocados en una caja circular de 60 cm de diámetro con paredes de 37.5 cm de altura. 2.5 cm arriba del piso de malla de alambre estaban colocadas seis fotoceldas cubiertas con filtros infrarrojos. La actividad de la rata está dada por el número de interrupciones del rayo que son registradas por un contador colocado fuera del cuarto de registro. Antes de iniciarse el tratamiento con drogas las ratas fueron habituadas-

a la caja de actividad durante tres sesiones de diez minutos cada una separada por no menos de 48 horas. Durante la fase experimental la locomoción se registró por 10 minutos. Cada sesión experimental estaba separada por no menos de siete --- días.

#### EJECUCION MOTORA

Sujetos: Se utilizaron 46 ratas macho de la cepa Wistar. Los sujetos fueron mantenidos bajo las mismas condiciones que para la locomoción.

Diseño: Se utilizó el mismo que para la locomoción; es decir, el contrabalanceo.

Procedimiento: Los animales fueron colocados sobre un cilindro de 16 cm de diámetro que gira a una velocidad preestablecida. A las ratas se les dió una sesión de entrenamiento de 15 minutos en la cual, durante los primeros cinco minutos la velocidad del cilindro fue de 5 rpm, los siguientes -- cinco minutos fue de 8 rpm y los últimos cinco minutos rotó-- a una velocidad de 11 rpm. Si la rata se caía esta era colocada inmediatamente en el cilindro. Durante la sesión experimental (3 minutos) el cilindro giraba a una velocidad de 11 rpm, después de cada caída de la rata -

se le volvía a colocar sobre el cilindro aproximadamente 5 segundos después de que había perdido contacto con el cilindro.- El número de caídas durante la sesión experimental es la medida de ejecución motora que se usa. De esta manera el número de caídas puede variar entre 0 y 36.

#### DROGAS

Se utilizaron cinco sustancias dopaminérgicas:

1) D-L anfetamina (Secretaría de Salud). Agonista indirecto, provoca la liberación de dopamina.

2) Acido anfonélico (Sterling-Winthrop). Provoca tanto la liberación como la inhibición de la recaptura de dopamina.

3) Pimozide (Janssen). Antagonista de los dos receptores dopaminérgicos, con preferencia para el D2.

4) Haloperidol (Janssen). Antagonista dopaminérgico con preferencia marcada para el receptor D2.

5) Cis (Z) flupentixol, 2(HCl) (H. Lundbeck). Antagonista dopaminérgico con igual afinidad para ambos receptores.

A continuación se describe la forma en que fueron disueltas -- las diferentes sustancias utilizadas:

1) D-L anfetamina: se disolvió en cloruro de sodio fisiológico.

2) Acido anfonélico: se disolvió en NaOH 0.1 M y agua destilada.

3) Pimozide: se disolvió en ácido acético glacial. Se --

agregó a la solución NaCl. El pH fue ajustado a 6.0 con NaOH-1 M.

4) Haloperidol: se disolvió en ácido acético glacial y -- agua destilada, el pH se ajustó a 6.0 con NaOH 1 M.

5) Cis (2) flupentixol, 2(HCl); se disolvió en agua des-- tilada.

Tanto el ácido anfonélico, el pimozide y el haloperidol fueron disueltos a una concentración apropiada para inyectarse a razón de 5 ml/kg, mientras que la anfetamina y el flupentizol se inyectaron a razón de 1 ml/kg.

Como control se utilizó el vehículo empleado en la solu-- ción de cada sustancia, es decir, para la anfetamina y el pi-- mozide se utilizó como control el NaCl fisiológico; para el -- ácido anfonélico, el haloperidol y el flupentixol se utilizó - agua destilada como control. Todas las sustancias se inyecta-- ron dando el tiempo necesario para obtener su mayor efecto du-- rante la observación; estos tiempos fueron los siguientes:

1) D-L anfetamina	40 minutos
2) Acido anfonélico	15 minutos
3) Pimozide	60 minutos
4) Haloperidol	60 minutos
5) Cis (2) flupentixol, 2(HCl)	30 minutos

Se aplicaron diferentes dosis de cada sustancia y todas las do-- sis mencionadas se refieren a la forma de las sustancias antes descritas.

1) D-L anfetamina: 0.40, 0.75 y 1.5 mg/kg en 79 ratas.

2) Acido anfonólico: 0.25, 0.50 y 1.0 mg/kg en 77 ratas.

3) Pimozide: 0.25, 0.50 y 1.0 mg/kg en 76 ratas

4) Haloperidol: 0.0625, 0.125, 0.25 y 0.50 mg/kg en 81 ra

tas

5) Cis (Z) flupentixol, 2(HCl): 0.25, 0.50 y 1.0 mg/kg en 87 ratas.

Todas las drogas fueron inyectadas intraperitonealmente.

## TRATAMIENTO ESTADISTICO

Los datos de la conducta sexual fueron analizados por la prueba de Q de Cochran seguida por la prueba de McNemar de significancia de cambios o el análisis de varianza de Kruskal-Wallis seguida por la prueba de U de Mann-Whitney o por el análisis de varianza de Friedman seguido por la prueba de T de Wilcoxon para grupos apareados.

El índice de actividad sexual (IAS) se usó para poder determinar la relación entre los efectos de las diferentes drogas empleadas sobre la actividad sexual, la locomoción y la ejecución motora. Dicho índice fue calculado de la siguiente forma: los inversos de las latencias de montas, intromisiones y eyaculaciones fueron multiplicados por 15 y luego transformados en los logaritmos naturales; al número de montas e intromisiones se les sacó raíz cuadrada. A la presencia de eyaculación se le asignó un valor de 4 y a su ausencia un valor de 0. De esta forma todas las variables adquirieron aproximadamente el mismo peso en el parámetro final, y tiene una distribución aproximadamente normal. La suma de los números transformados es el IAS.

Los datos de locomoción fueron analizados por una prueba de t. Para analizar los datos de la coordinación motora se utilizó la prueba de T de Wilcoxon.

Una vez calculados los resultados se obtuvo una correlación de Pearson entre el IAS y la locomoción, y entre el IAS y la ejecución motora. Adicionalmente se hizo una regresión lineal -- para cada correlación.

## CONDUCTA SEXUAL

En las tablas 2 y 3 y en sus respectivas gráficas se puede ver que ni la anfetamina, ni el ácido anfonólico en las múltiples dosis usadas tuvieron efecto sobre la conducta sexual. Como se puede ver en la tabla 4, el pimozide en dosis de hasta 1 mg/kg careció de efecto sobre la conducta sexual. Contrariamente el haloperidol en dosis de 0.5 mg/kg tuvo un efecto similar al del flupentixol 1 mg/kg. Una dosis de 0.25 mg/kg de haloperidol produjo una ligera inhibición reflejada en la reducción del número de montas. El flupentixol en dosis de 1mg/kg produjo una fuerte inhibición de la conducta copulatoria. Las dosis de 1 mg/kg de flupentixol y de 0.5 mg/kg tienen efectos similares. Producen reducción de la proporción de montas, intromisiones y eyaculaciones. Disminución del número de animales que presentan montas e intromisiones, así como reducción de la frecuencia de montas. Por otro lado mientras que el flupentixol en la misma dosis (1 mg/kg) no tuvo efecto sobre la frecuencia de intromisiones, el haloperidol en dosis de 0.5 mg/kg produjo una disminución de la frecuencia de montas.

## LOCOMOCION

Como se puede ver en la tabla 7 los agonistas dopaminérgicos utilizados aumentaron significativamente la conducta de locomoción. La anfetamina aplicada en dosis de 1.5 y 0.75 mg/kg

aumentaron el número de interrupciones de las fotoceldas significativamente. En dosis de 0.40 mg/kg no se observó ningún efecto. Por otro lado el ácido anfenólico en las dosis utilizadas (0.125, 0.25, 0.50 y 1.0 mg/kg) produjo un incremento porcentual significativo en relación con su grupo control (Tabla 7).

Los resultados de los antagonistas dopaminérgicos sobre la locomoción se muestran en la Tabla 8. Las tres drogas utilizadas redujeron significativamente la locomoción en todas sus dosis, a excepción de la dosis más baja de pimozide.

El pimozide en dosis de 0.5 y 1.0 mg/kg disminuyó el número de interrupciones de las fotoceldas significativamente. En dosis de 0.25 mg/kg no tuvo ningún efecto. El flupentixol en las tres dosis utilizadas (0.25, 0.50 y 1.0 mg/kg) redujo significativamente la locomoción. En cuanto al ahloperidol la conducta de locomoción se redujo significativamente cuando se administraron dosis de 0.5, 0.25 y 0.125 mg/kg. Al aplicar una cuarta dosis de haloperidol de 0.0625 mg/kg no se observó ningún efecto importante.

#### EJECUCION MOTORA

La Tabla 9 demuestra el efecto de los agonistas dopaminérgicos sobre la ejecución motora. Como puede observarse el efecto de la anfetamina, así como el del ácido anfenólico fue-

prácticamente nulo.

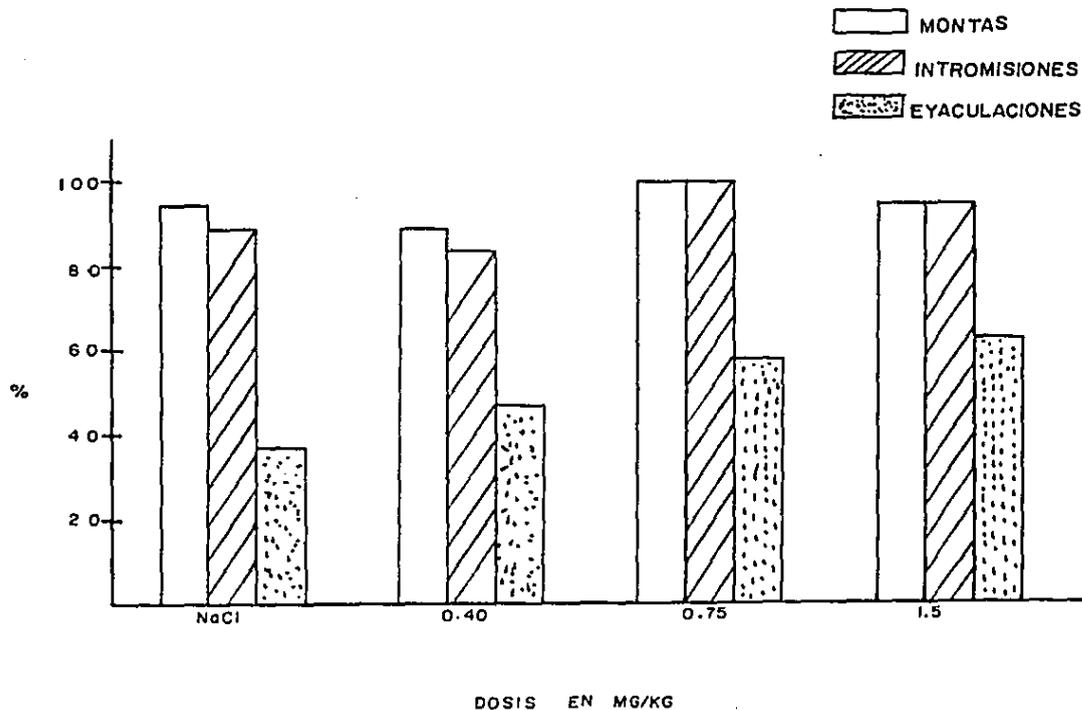
En la Tabla 10 se observan los efectos de los antagonistas dopa minérgicos. El pimozide no tuvo ningún efecto significativo en la ejecución de la rata, en ninguna de las dosis empleadas. El efecto más contundente sobre la ejecución motora se observó al administrar haloperidol 0.25 y 0.50 mg/kg. Aunque una dosis de 0.125 mg/kg no tuvo ningún efecto importante.

Solamente la dosis de 1.0 mg/kg incrementó significativamente el número de caídas de los animales.

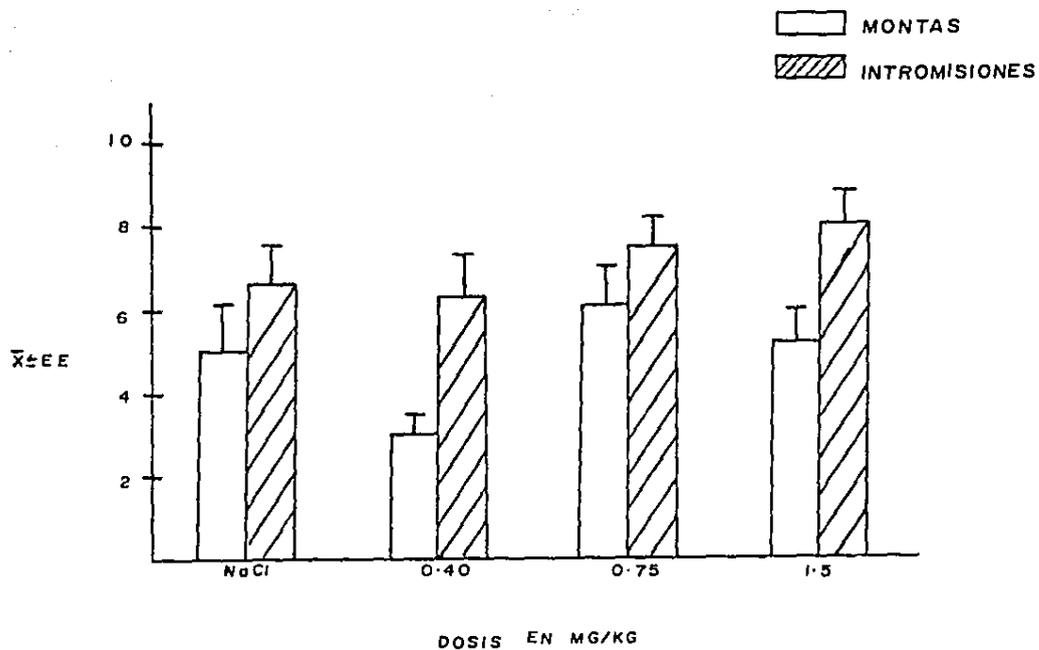
La correlación obtenida para los antagonistas DANérgicos entre el IAS y la ejecución motora ( $r = 0.91$ ,  $p = 0.01$ ) fue mayor que la obtenida entre el IAS y la locomoción ( $r = 0.62$ ,  $p = 0.037$ ). En ambos casos la correlación fue significativa. En el caso de los agonistas DANérgicos ninguna de las correlaciones calculadas fue significativa (IAS y locomoción  $r = -0.18$ , IAS y ejecución motora  $r = 0.61$ ).

PARAMETRO CONDUCTUAL	NaCl	ANFETAMINA 0.40 mg/kg	ANFETAMINA 0.75 mg/kg	ANFETAMINA 1.5 mg/kg	P
% DE MONTAS	94.74	89.47	100.00	94.74	NS
MONTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	4.96 $\pm$ 1.19	2.96 $\pm$ 0.53	6.11 $\pm$ 0.90	5.16 $\pm$ 0.88	NS
LATENCIA DE MONTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	1.16 $\pm$ 0.38	1.01 $\pm$ 0.33	0.57 $\pm$ 0.13	1.52 $\pm$ 0.78	NS
FRECUENCIA DE MONTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	0.45 $\pm$ 0.92	0.37 $\pm$ 0.65	0.61 $\pm$ 0.92	0.59 $\pm$ 0.12	NS
% DE INTROMISIONES	89.47	84.21	100.00	94.74	NS
INTROMISIONES ( $\bar{X} \pm EE$ )	6.63 $\pm$ 0.86	6.26 $\pm$ 1.04	7.47 $\pm$ 0.77	8.0 $\pm$ 0.82	NS
LATENCIA DE INTROMISION ( $\bar{X} \pm EE$ )	1.73 $\pm$ 0.50	1.21 $\pm$ 0.48	1.36 $\pm$ 0.37	2.0 $\pm$ 0.89	NS
FRECUENCIA DE INTROMISION ( $\bar{X} \pm EE$ )	0.84 $\pm$ 0.14	1.08 $\pm$ 0.18	1.01 $\pm$ 0.23	1.04 $\pm$ 0.15	NS
% DE EYACULACIONES	36.84	47.37	57.89	63.16	NS
LATENCIA DE EYACULACION ( $\bar{X} \pm EE$ )	8.24 $\pm$ 1.27	5.83 $\pm$ 1.09	6.88 $\pm$ 0.83	8.63 $\pm$ 1.08	NS
INTERVALO POSTEYACULATORIO ( $\bar{X} \pm EE$ )	6.50 $\pm$ 0.26	6.65 $\pm$ 0.69	6.33 $\pm$ 0.56	7.27 $\pm$ 0.37	NS

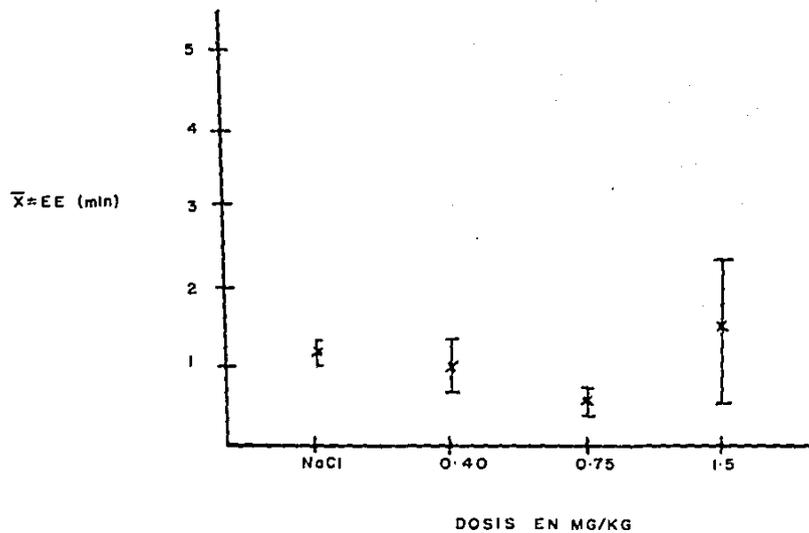
Tabla 7. Efecto de la anfetamina sobre la conducta sexual de la rata macho, (N=19).



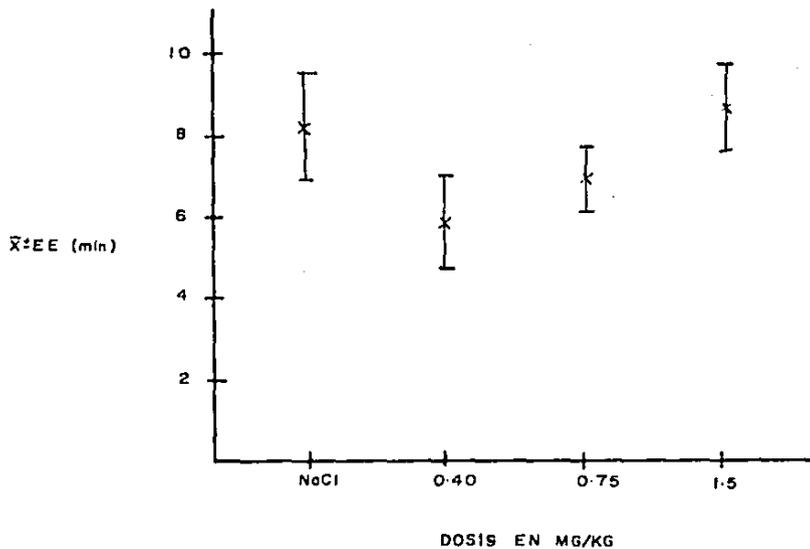
PROPORCION DE RATAS MOSTRANDO MONTAS, INTROMISIONES Y EYACULACIONES DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ANFETAMINA (N=19).



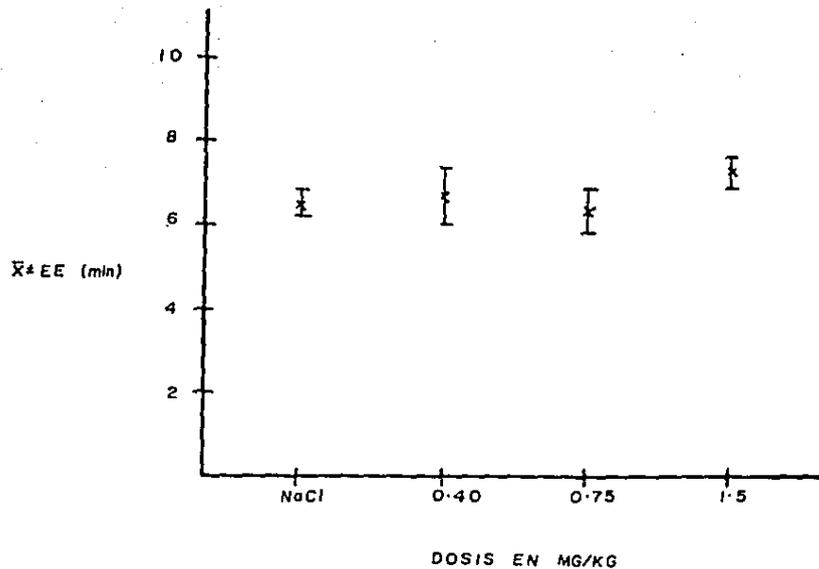
PROMEDIO DE MONTAS E INTROMISIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ANFETAMINA (N=19).



LATENCIAS DE MONTAS EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ANFETAMINA



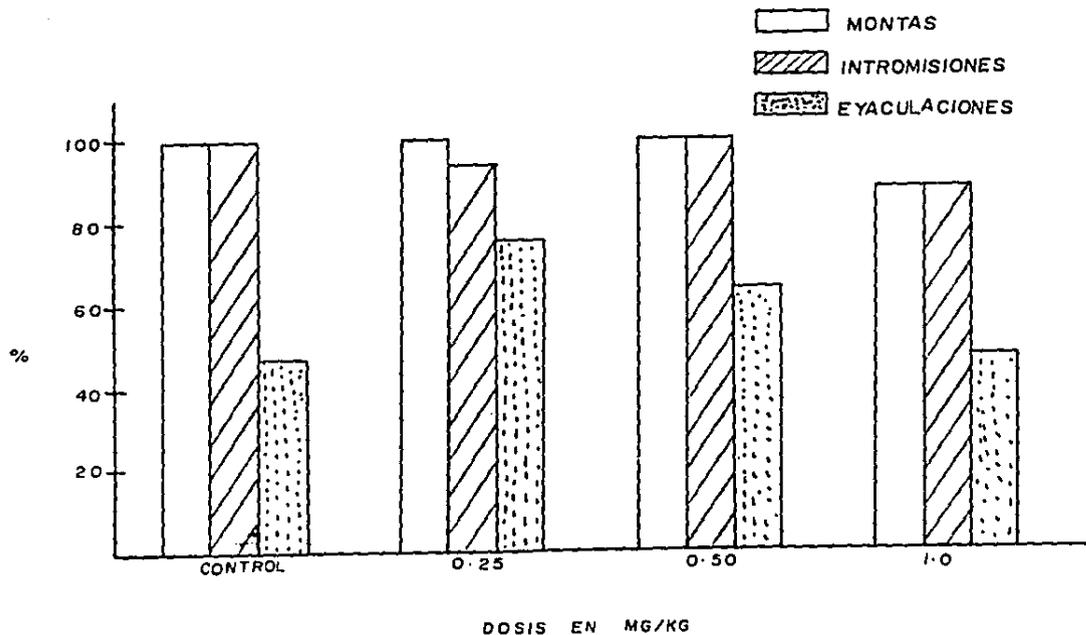
LATENCIAS DE EYACULACIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ANFETAMINA



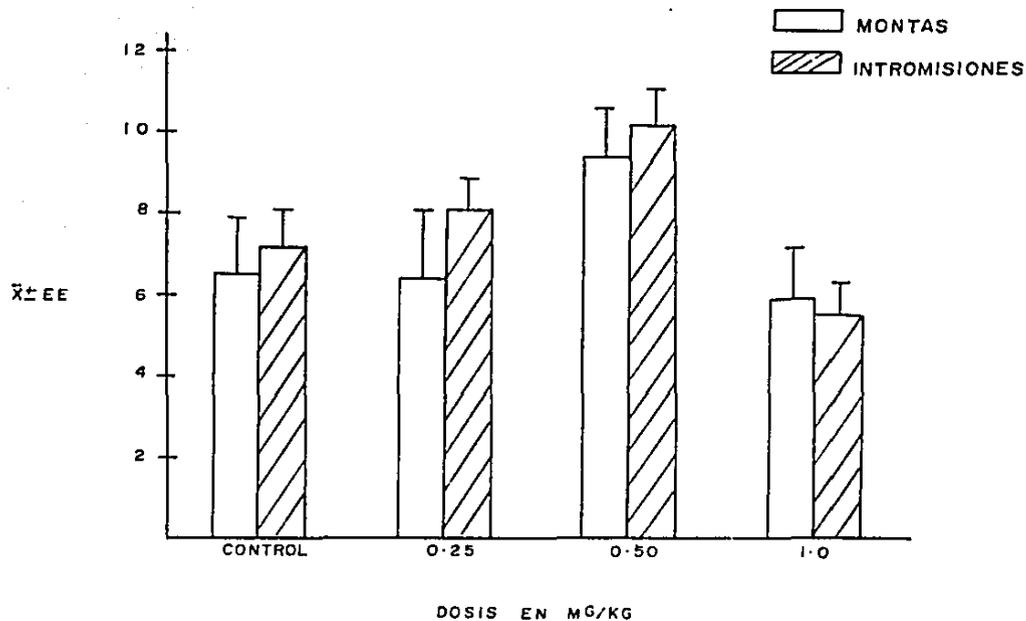
INTERVALO POSTEYACULATORIO EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ANFETAMINA

PARAMETRO CONDUCTUAL	AGUA DESTILADA	ACIDO ANFONELICO 0.25 mg/kg	ACIDO ANFONELICO 0.50 mg/kg	ACIDO ANFONELICO 1.0 mg/kg	P
% DE MORTAS	100.00	100.00	100.00	88.24	NS
MORTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	6.53 $\pm$ 1.33	6.41 $\pm$ 1.66	9.44 $\pm$ 1.16	5.90 $\pm$ 1.31	NS
LLATENCIA DE MORTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	1.26 $\pm$ 0.49	1.31 $\pm$ 0.55	0.88 $\pm$ 0.48	0.80 $\pm$ 0.71	NS
FRECUENCIA DE MORTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	0.69 $\pm$ 0.10	0.93 $\pm$ 0.16	0.93 $\pm$ 0.062	0.76 $\pm$ 0.15	NS
% DE INTROMISIONES	100.00	94.12	100.00	88.24	NS
INTROMISIONES ( $\bar{X} \pm EE$ )	7.24 $\pm$ 0.86	8.06 $\pm$ 0.84	10.25 $\pm$ 0.94	5.47 $\pm$ 0.87	NS
LATENCIA DE INTROMISION ( $\bar{X} \pm EE$ )	2.55 $\pm$ 0.81	1.53 $\pm$ 0.56	1.16 $\pm$ 0.39	1.82 $\pm$ 0.78	NS
FRECUENCIA DE INTROMISION ( $\bar{X} \pm EE$ )	1.31 $\pm$ 0.27	1.69 $\pm$ 0.28	1.23 $\pm$ 0.15	1.03 $\pm$ 0.21	NS
% DE EYACULACIONES	47.06	76.47	64.71	47.06	NS
LATENCIA DE EYACULACION ( $\bar{X} \pm EE$ )	4.68 $\pm$ 0.69	6.18 $\pm$ 1.02	6.55 $\pm$ 0.65	5.84 $\pm$ 3.37	NS
INTERVALO POSTEYACULATORIO ( $\bar{X} \pm EE$ )	5.23 $\pm$ 0.41	5.90 $\pm$ 0.32	6.00 $\pm$ 0.60	5.62 $\pm$ 0.79	NS

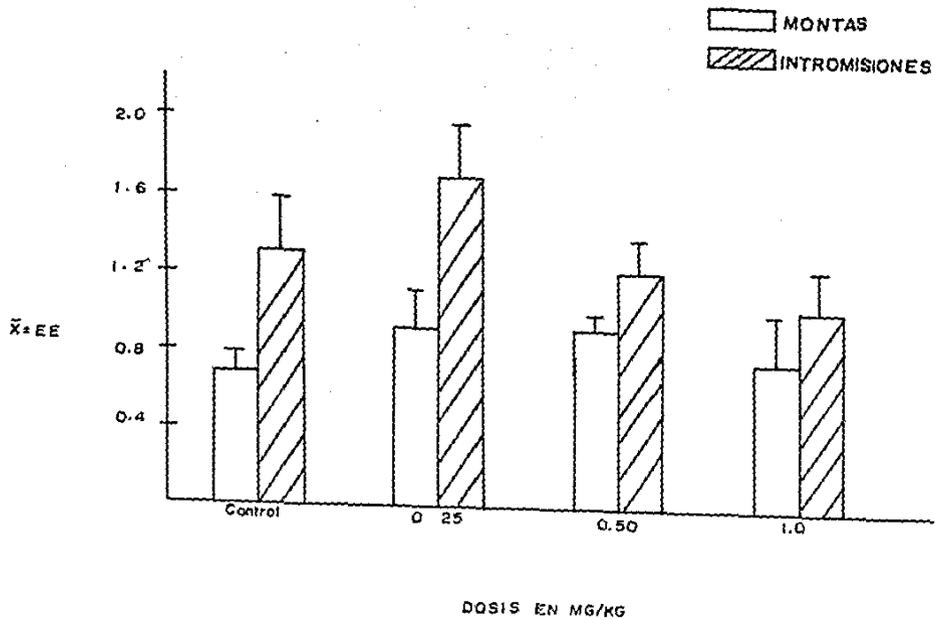
Tabla 3. Efecto del ácido anfométrico sobre la conducta sexual de la rata macho, (N=33).



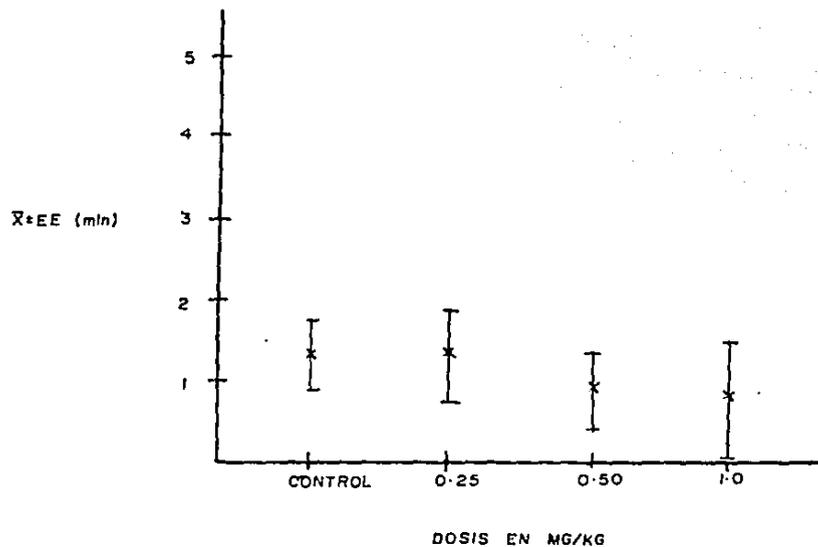
PROPORCION DE RATAS MOSTRANDO MONTAS, INTROMISIONES Y EYACULACIONES DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ACIDO ANFONELICO (N = 33).



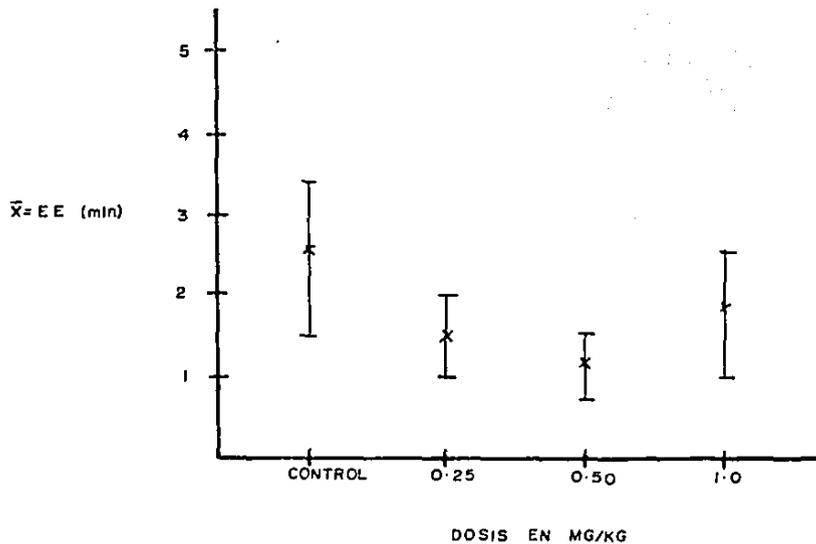
PROMEDIO DE MONTAS E INTROMISIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ACIDO ANFONELICO (N = 33).



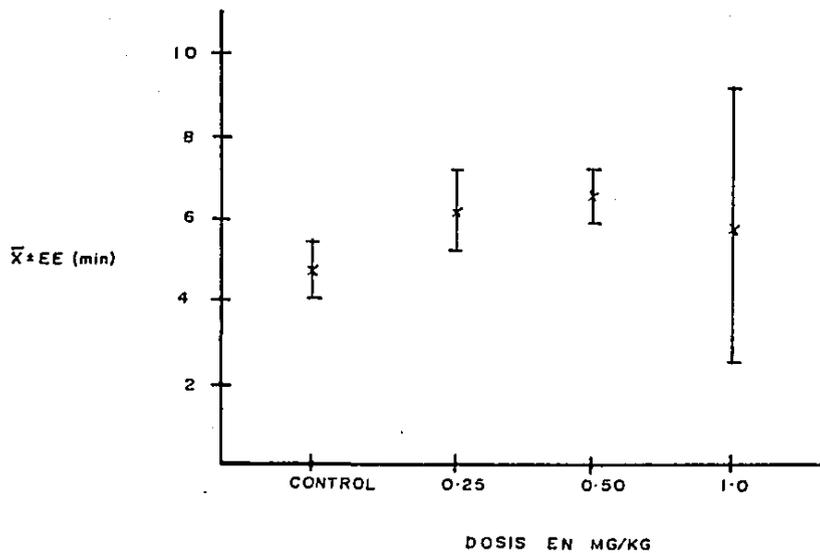
FRECUENCIA DE MONTAS E INTROMISIONES DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ACIDO ANFONELICO (N=33).



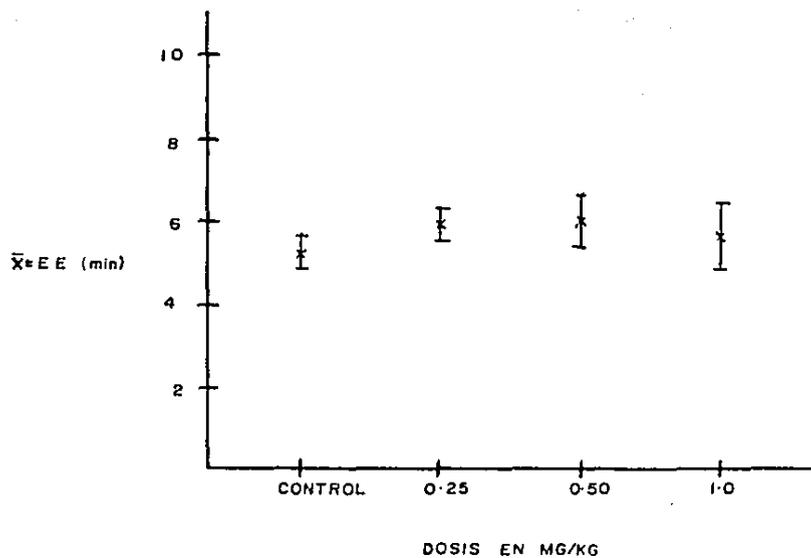
LATENCIAS DE MONTAS EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ACIDO ANFONELICO .



LATENCIAS DE INTROMISIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ACIDO ANFONELICO.



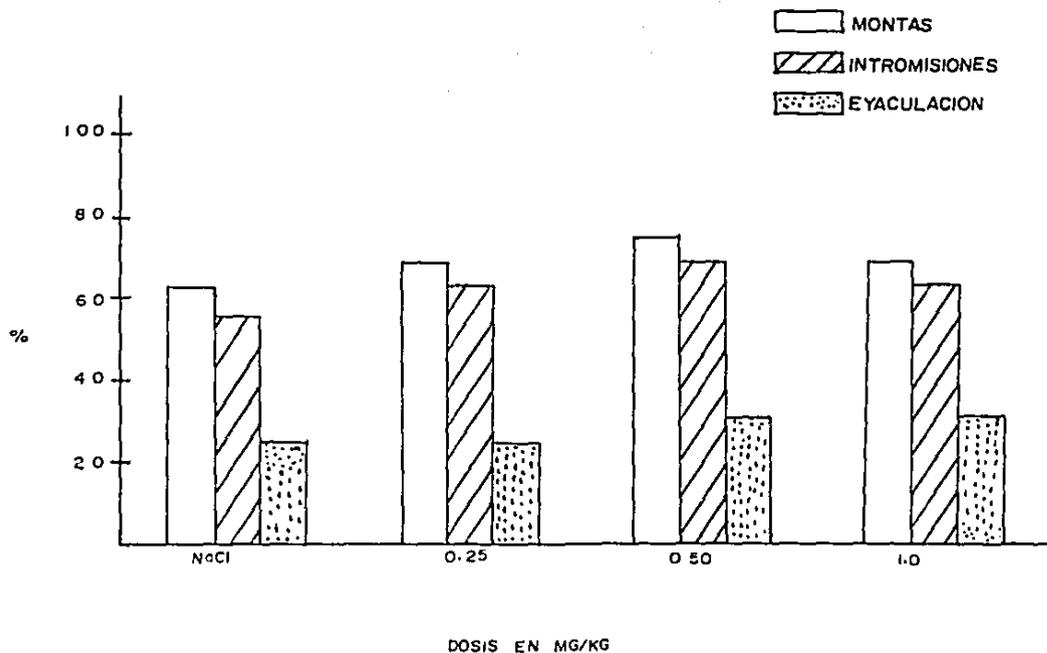
LATENCIAS DE EYACULACIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ACIDO ANFONELICO.



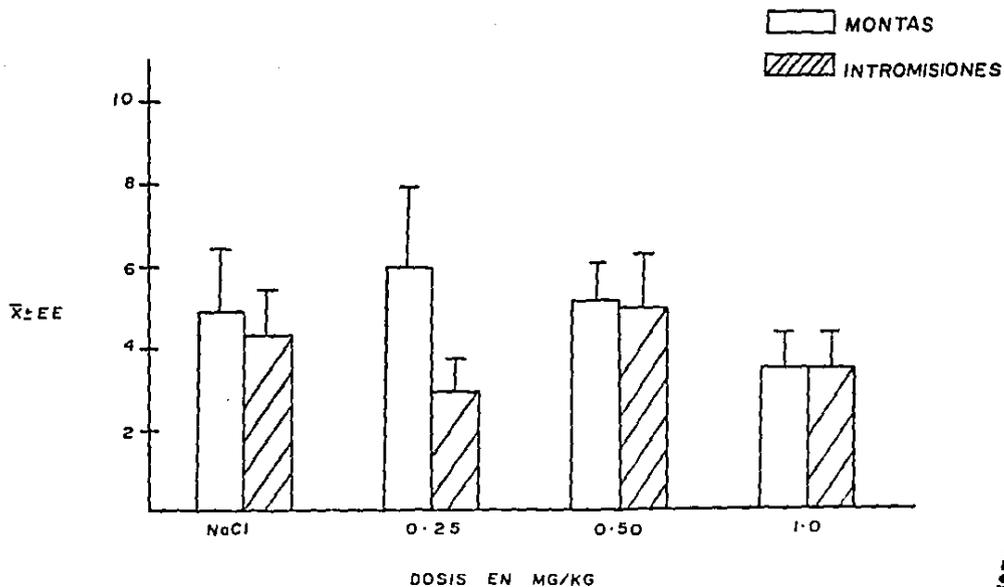
INTERVALO POSTEYACULATORIO EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ACIDO ANFONELICO.

PARAMETRO CONDUCTUAL	NaCl	PIMOZIDE 0.25mg/kg	PIMOZIDE 0.50mg/kg	PIMOZIDE 1.0mg/kg	P
% DE MONTAS	62.50	68.75	75.00	68.75	NS
MONTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	4.94 $\pm$ 1.44	5.87 $\pm$ 2.02	5.06 $\pm$ 0.97	3.44 $\pm$ 0.88	NS
LATENCIA DE MONTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	1.10 $\pm$ 0.35	1.93 $\pm$ 0.55	2.73 $\pm$ 1.23	2.17 $\pm$ 0.65	NS
FRECUENCIA DE MONTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	0.79 $\pm$ 0.18	0.77 $\pm$ 0.19	0.84 $\pm$ 0.20	0.54 $\pm$ 0.11	NS
% DE INTROMISIONES	56.25	62.50	68.75	62.50	NS
INTROMISIONES ( $\bar{X} \pm EE$ )	4.25 $\pm$ 1.18	2.94 $\pm$ 0.72	4.94 $\pm$ 1.24	3.44 $\pm$ 0.87	NS
LATENCIA DE INTROMISIONES ( $\bar{X} \pm EE$ )	1.20 $\pm$ 0.44	3.21 $\pm$ 1.02	2.06 $\pm$ 0.73	3.39 $\pm$ 1.50	NS
FRECUENCIA DE INTROMISIONES ( $\bar{X} \pm EE$ )	0.75 $\pm$ 0.13	0.73 $\pm$ 0.23	0.65 $\pm$ 0.09	0.70 $\pm$ 0.13	NS
% DE EJACULACIONES	25.00	25.00	31.25	31.25	NS
LATENCIA DE EJACULACION ( $\bar{X} \pm EE$ )	8.79 $\pm$ 2.14	6.44 $\pm$ 1.47	10.34 $\pm$ 1.25	7.57 $\pm$ 1.19	NS
INTERVALO POSTEJACULATORIO ( $\bar{X} \pm EE$ )	7.09 $\pm$ 1.16	6.38 $\pm$ 0.57	7.41 $\pm$ 0.21	7.38 $\pm$ 0.65	NS

Tabla 4. Efecto del pimozide sobre la conducta sexual de la rata macho, (N = 16).

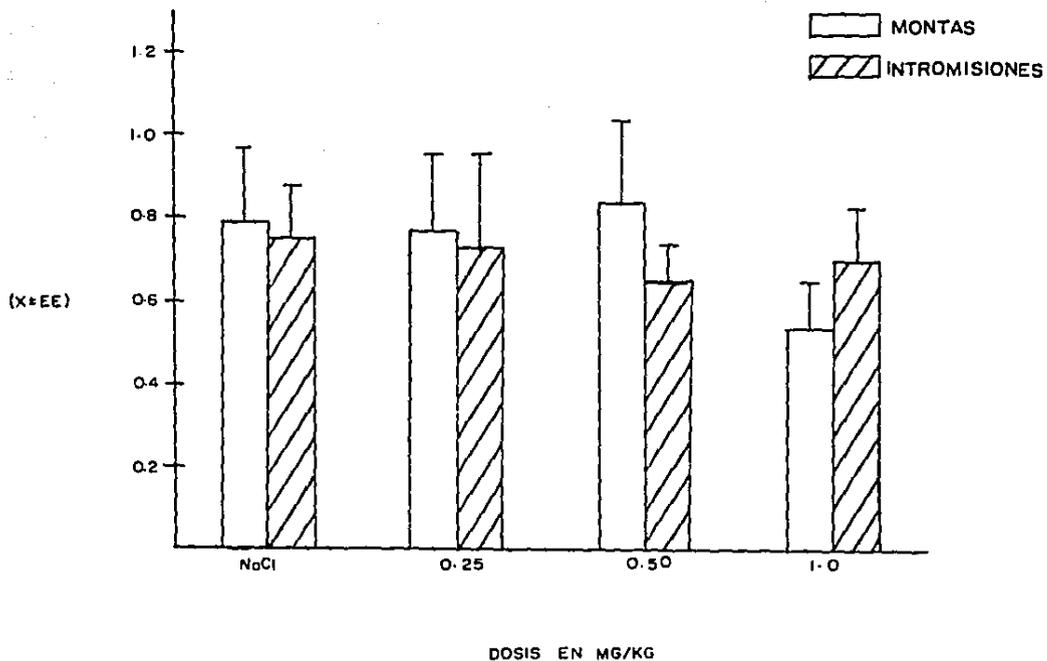


PROPORCION DE MONTAS, INTROMISIONES Y EYACULACION EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON PIMOZIDE (N=16).

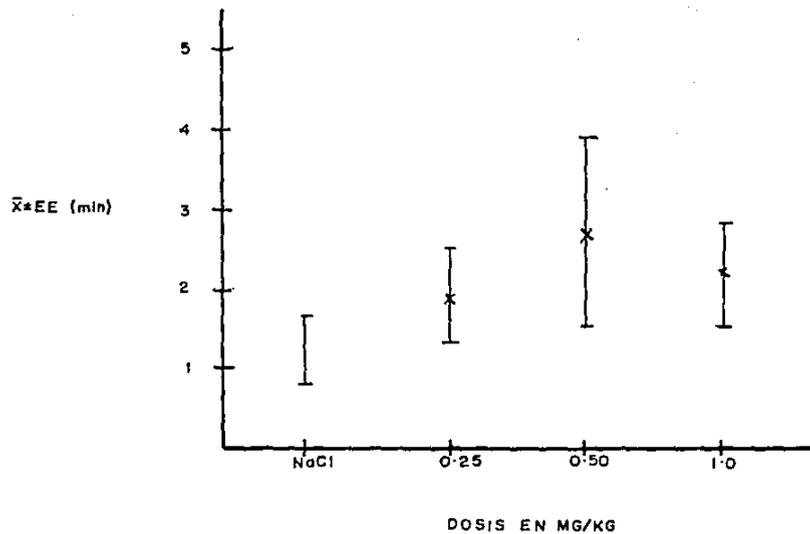


PROMEDIO DE MONTAS E INTROMISIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON PIMOZIDE (N=16).

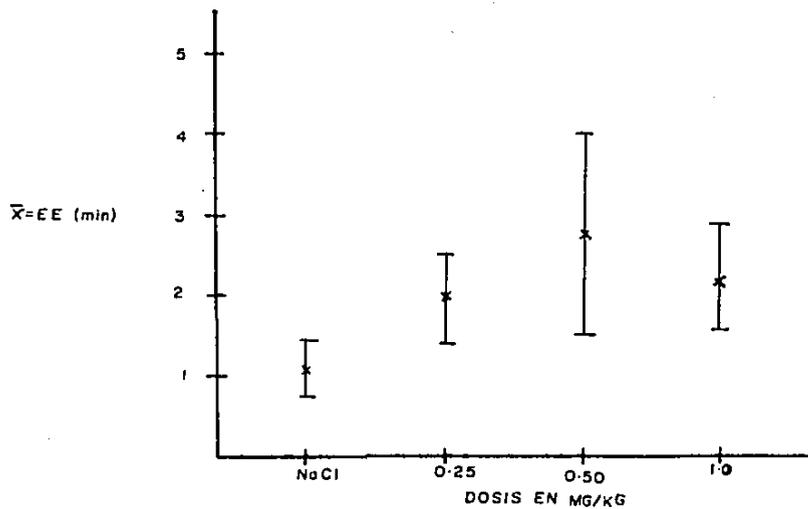
ESTA TESIS NO DEBE  
 SALIR DE LA  
 BIBLIOTECA



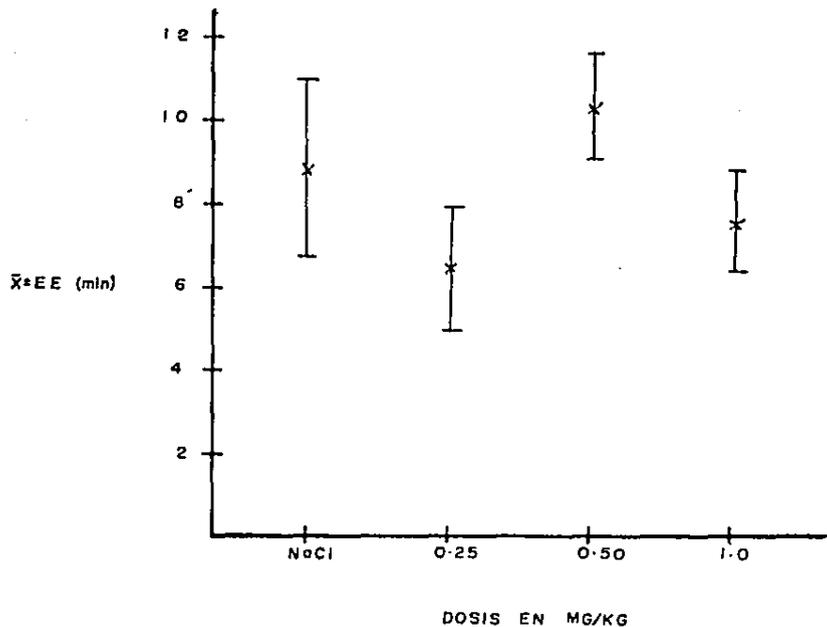
FRECUENCIA DE MONTAS, INTROMISIONES Y ETACULACION DESPUES DEL TRATAMIENTO CON PIMOZIDE (N=16).



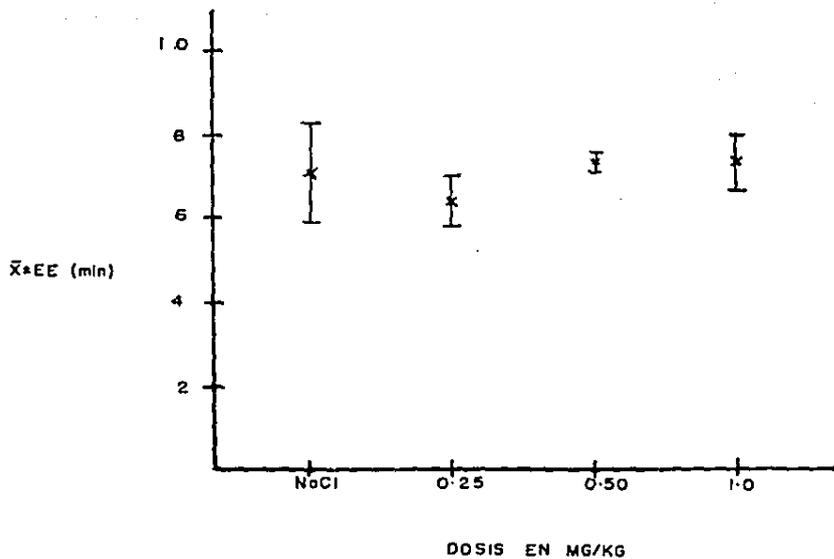
LATENCIA DE MONTAS EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON PIMOZIDE.



LATENCIAS DE INTROMISIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON PIMOZIDE .



LATENCIAS DE EYACULACIONES EN RATAS DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON PIMOZIDE.

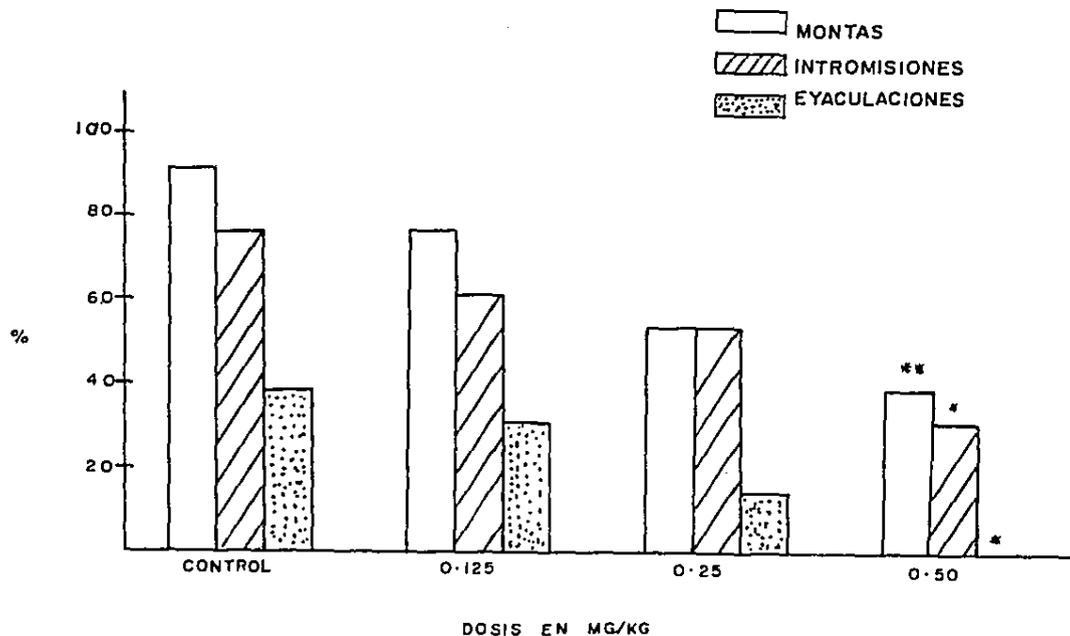


INTERVALO POSTEYACULATORIO EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON PIMOZIDE

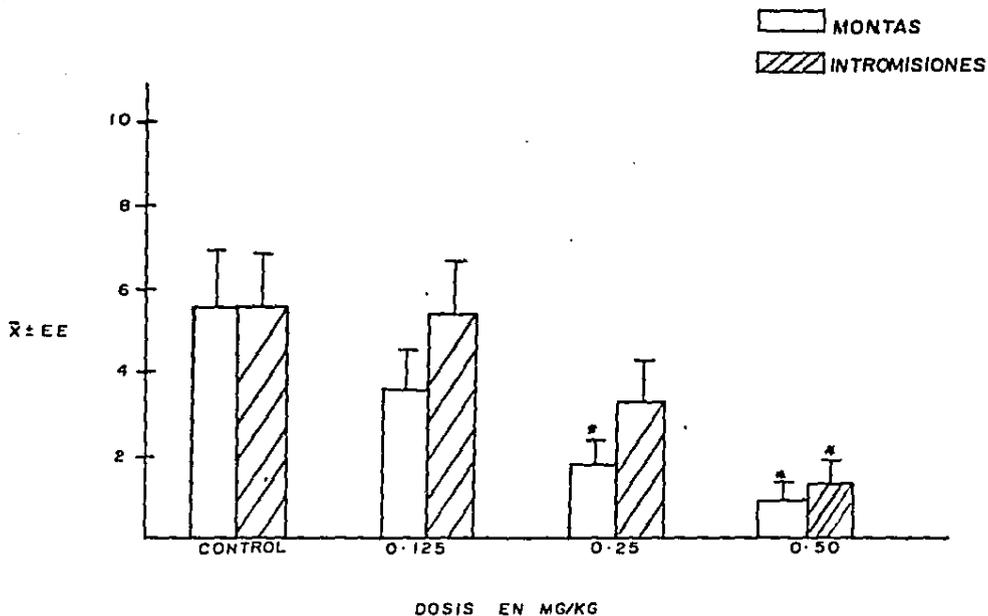
PARAMETRO CONDUCTUAL	AGUA DESTILADA	HALOPERIDOL 0.125 mg/kg	HALOPERIDOL 0.25 mg/kg	HALOPERIDOL 0.50 mg/kg	P
% DE MONTAS	92.31	76.92	53.85	38.46**	0.002
MONTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	5.62 $\pm$ 1.34	3.62 $\pm$ 0.98	1.77 $\pm$ 0.62*	0.86 $\pm$ 0.56**	0.003
LATENCIA DE MONTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	1.74 $\pm$ 0.67	1.24 $\pm$ 0.68	1.04 $\pm$ 0.30	0.94 $\pm$ 0.48	NS
FRECUENCIA DE MONTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	0.58 $\pm$ 0.095	0.42 $\pm$ 0.092	0.31 $\pm$ 0.094	0.17 $\pm$ 0.11*	0.048
% DE INTROMISIONES	76.92	61.54	53.85	30.77*	0.040
INTROMISIONES ( $\bar{X} \pm EE$ )	5.62 $\pm$ 1.25	5.38 $\pm$ 1.37	3.31 $\pm$ 0.98	1.31 $\pm$ 0.62*	0.028
LATENCIA DE INTROMISION ( $\bar{X} \pm EE$ )	2.40 $\pm$ 0.99	0.77 $\pm$ 0.24	1.69 $\pm$ 0.59	0.52 $\pm$ 0.14	NS
FRECUENCIA DE INTROMISION ( $\bar{X} \pm EE$ )	0.94 $\pm$ 0.17	0.79 $\pm$ 0.11	0.62 $\pm$ 0.12	0.29 $\pm$ 0.06*	0.041
% DE EYACULACIONES	38.46	30.77	15.38	0.0*	0.025
LATENCIA DE EYACULACION ( $\bar{X} \pm EE$ )	6.84 $\pm$ 1.46	9.52 $\pm$ 1.32	6.66 $\pm$ 0.49	0.0	NS
INTERVALO POSTEYACULATORIO ( $\bar{X} \pm EE$ )	7.68 $\pm$ 0.32	6.89 $\pm$ 0.58	6.54 $\pm$ 0.50	0.0	NS

\*  $P \leq 0.05$     \*\* $P \leq 0.01$

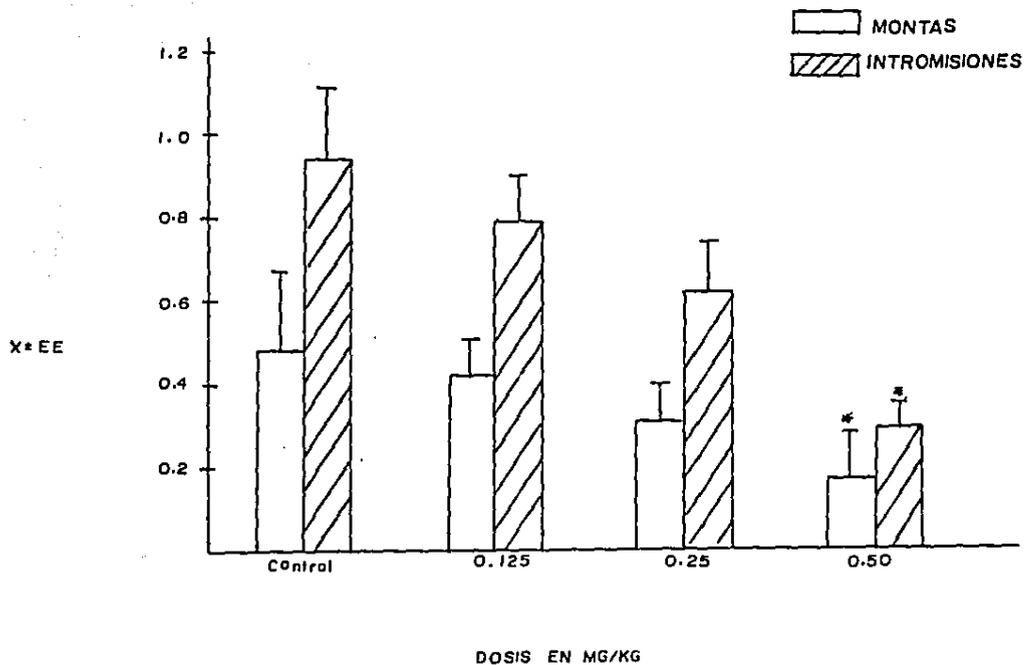
Tabla 5. Efecto del haloperidol sobre la conducta sexual de la rata macho, (N = 13).



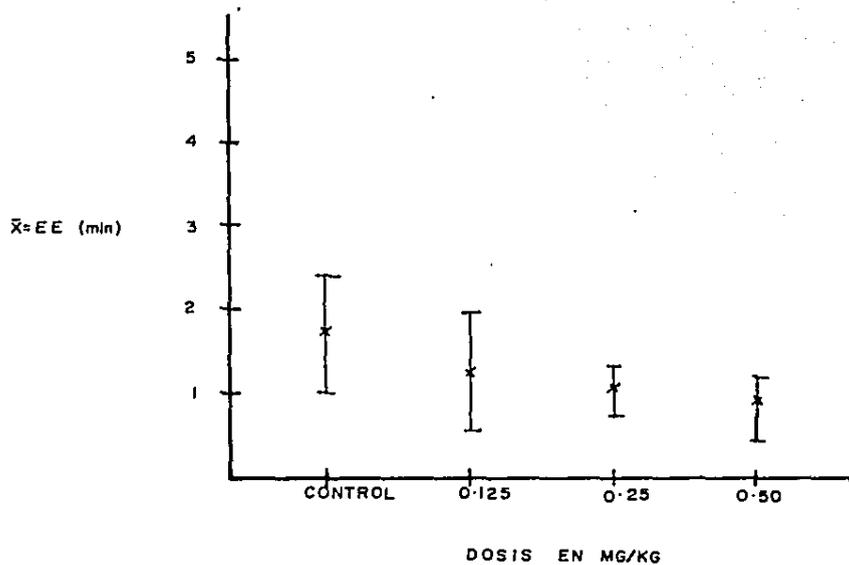
PROPORCION DE ANIMALES MOSTRANDO MONTAS, INTROMISIONES Y EYACULACIONES DESPUES DEL TRATAMIENTO CON HALOPERIDOL (N=13).



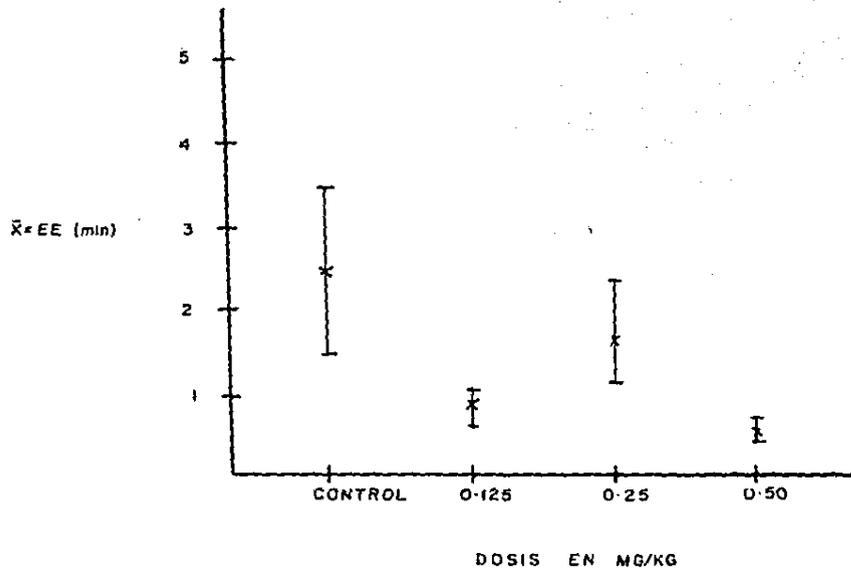
PROMEDIO DE MONTAS E INTROMISIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON HALOPERIDOL (N=13).



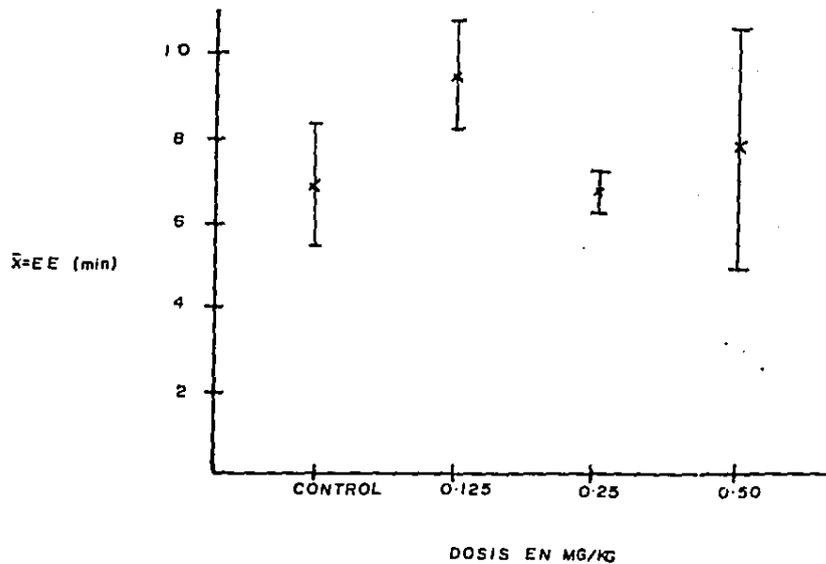
FRECUENCIA DE MONTAS E INTROMISIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON HALOPERIDOL (N=13).<sup>88</sup>



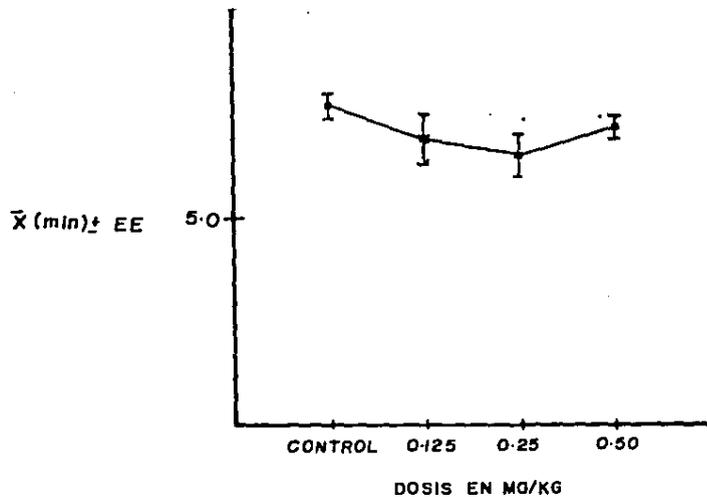
LATENCIA DE MONTAJES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON HALOPERIDOL.



LATENCIA DE INTROMISIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON HALOPERIDOL.



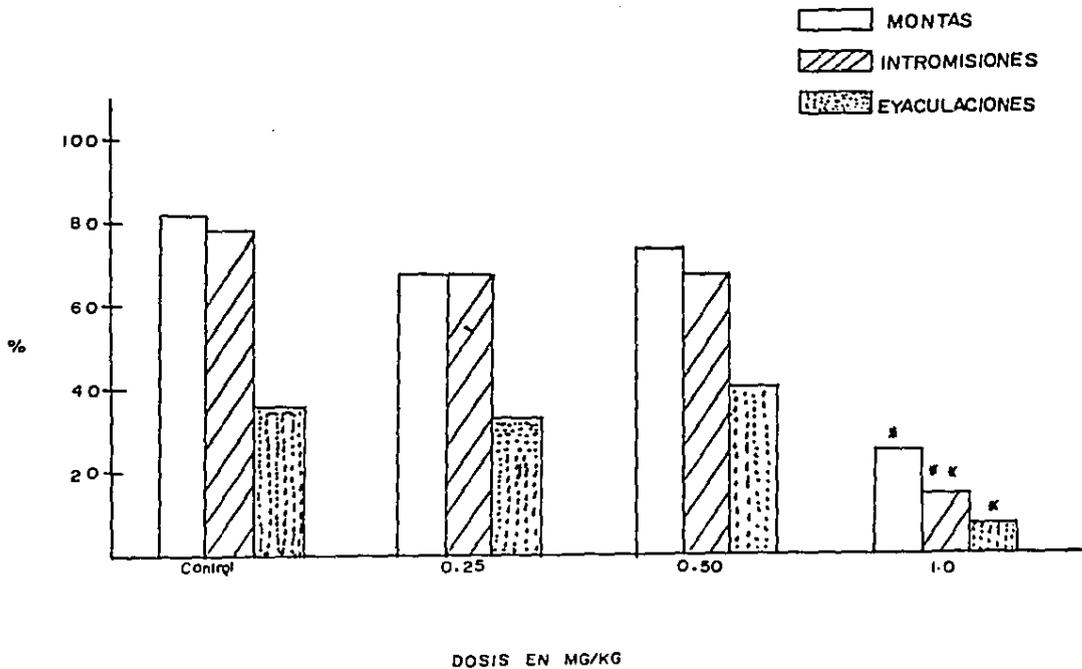
LATENCIA DE EYACULACION EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON HALOPERIDOL.



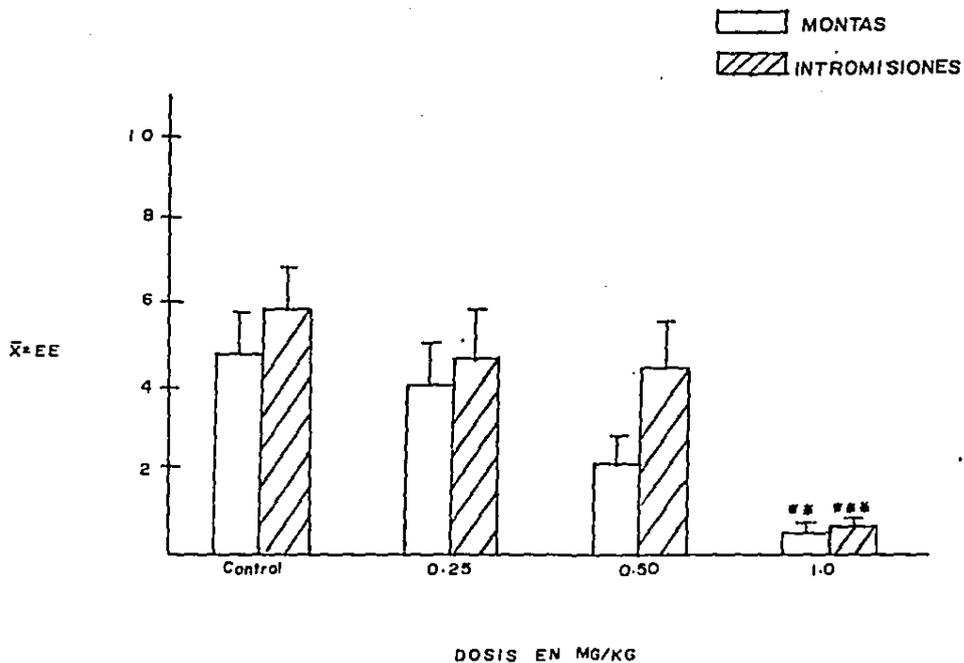
INTERVALO POSTEYACULATORIO EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON HALOPERIDOL (N=13).

PARAMETRO CONDUCTUAL	AGUA DESTILADA	FLUPENTIXOL 0.25 mg/kg	FLUPENTIXOL 0.50 mg/kg	FLUPENTIXOL 1.0 mg/kg	P
% DE MONTAS	82.14	66.67	73.33	25.00*	0.001
MONTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	4.75 $\pm$ 0.92	4.13 $\pm$ 1.03	2.15 $\pm$ 0.76	0.54 $\pm$ 0.23**	0.01
LATENCIA DE MONTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	1.78 $\pm$ 0.48	1.51 $\pm$ 0.55	1.60 $\pm$ 0.42	1.69 $\pm$ 1.09	NS
FRECUENCIA DE MONTAS ( $\bar{X} \pm EE$ )	0.51 $\pm$ 0.07	0.66 $\pm$ 0.09	0.33 $\pm$ 0.11	0.17 $\pm$ 0.04	0.01
% DE INTROMISIONES	78.57	66.67	66.67	14.29**	0.001
INTROMISIONES ( $\bar{X} \pm EE$ )	5.89 $\pm$ 0.96	4.73 $\pm$ 1.25	4.47 $\pm$ 1.17	0.93 $\pm$ 0.47***	0.001
LATENCIA DE INTROMISION ( $\bar{X} \pm EE$ )	3.77 $\pm$ 0.92	2.57 $\pm$ 0.99	2.51 $\pm$ 0.86	0.82 $\pm$ 0.43	NS
FRECUENCIA DE INTROMISION ( $\bar{X} \pm EE$ )	0.92 $\pm$ 0.12	0.97 $\pm$ 0.19	0.92 $\pm$ 0.19	0.67 $\pm$ 0.18	
% DE EXACULACIONES	35.71	33.33	40.00	7.14*	0.01
LATENCIA DE EXACULACION ( $\bar{X} \pm EE$ )	7.75 $\pm$ 0.75	6.67 $\pm$ 1.90	6.98 $\pm$ 1.39	8.56 $\pm$ 4.06	NS
INTERVALO POSTEYACULATORIO ( $\bar{X} \pm EE$ )	6.48 $\pm$ 0.38	6.09 $\pm$ 0.52	6.43 $\pm$ 0.91	9.03 $\pm$ 1.17	
* P 0.01    **P 0.001    ***P 0.0001					

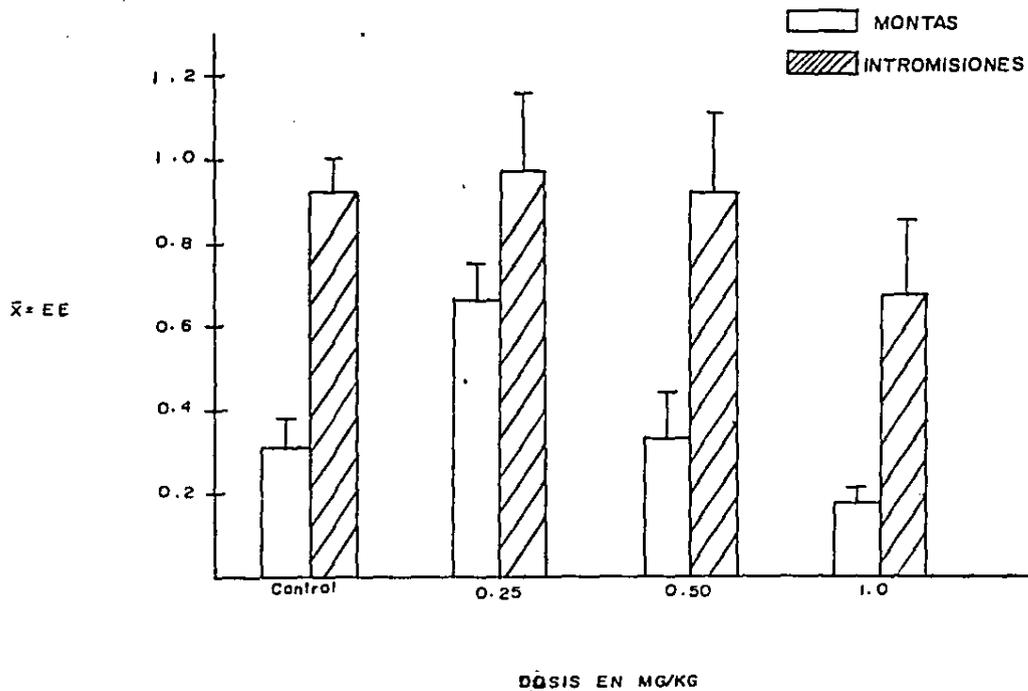
Tabla 6. Efectos del flupentixol en la conducta sexual de la rata macho, (N = 28).



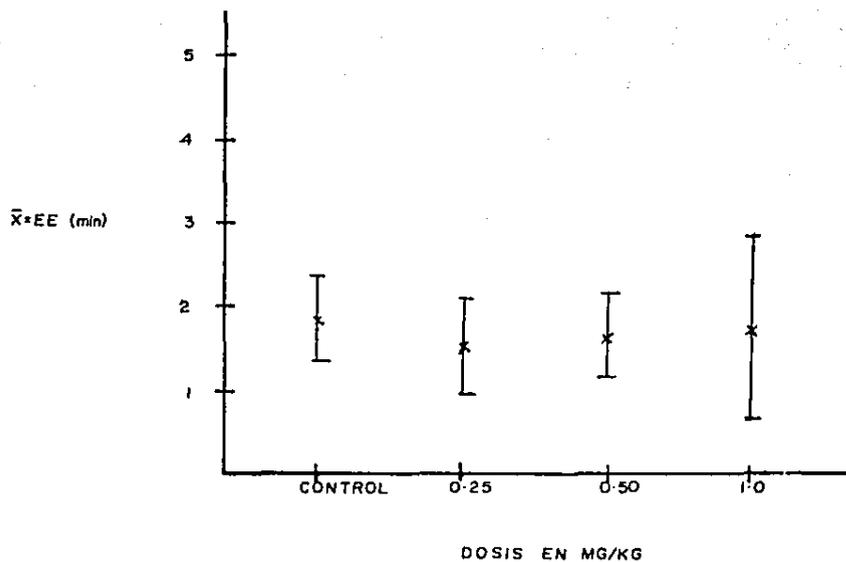
PROPORCION DE MONTAS, INTROMISIONES Y EYACULACIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FLUPENTIXOL (N=28).



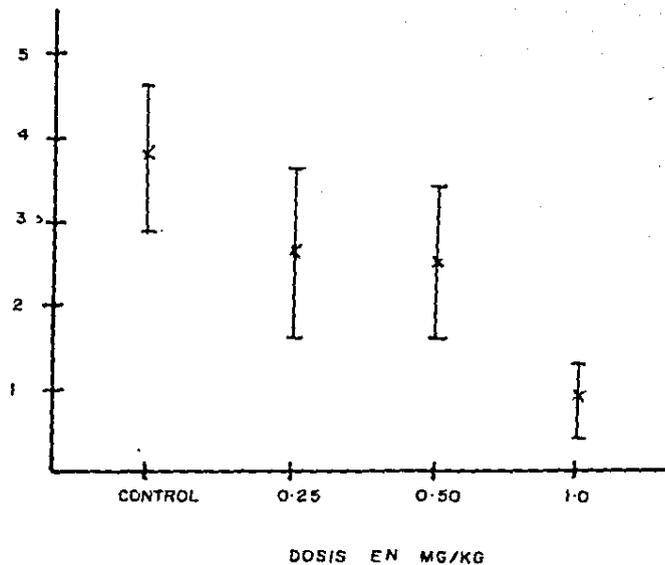
PROMEDIO DE MONTAS E INTROMISIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FLUPENTIXOL (N=28)



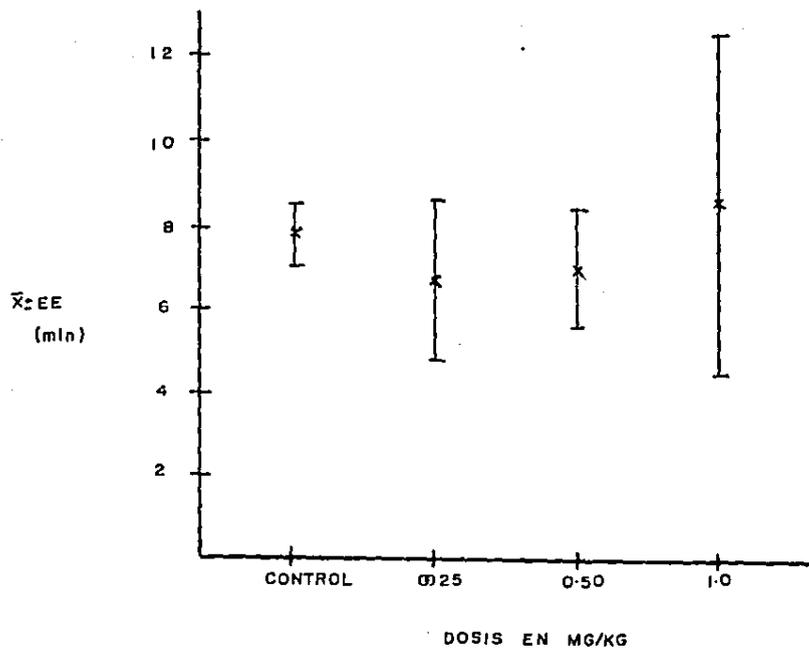
FRECUENCIA DE MONTAS E INTROMISIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FLUPENTIXOL



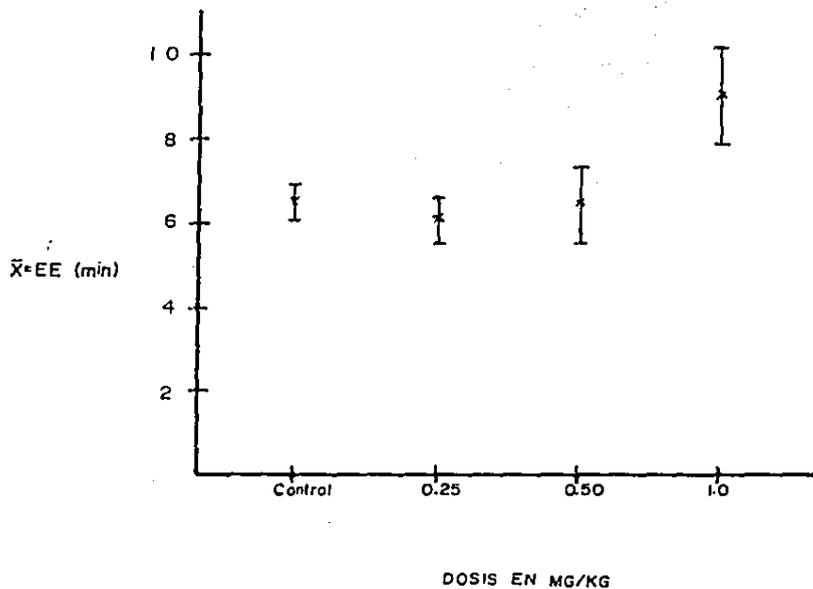
LATENCIA DE MONTAS EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FLUPENTIXOL.



LATENCIAS DE INTROMISIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FLUPENTIXOL .



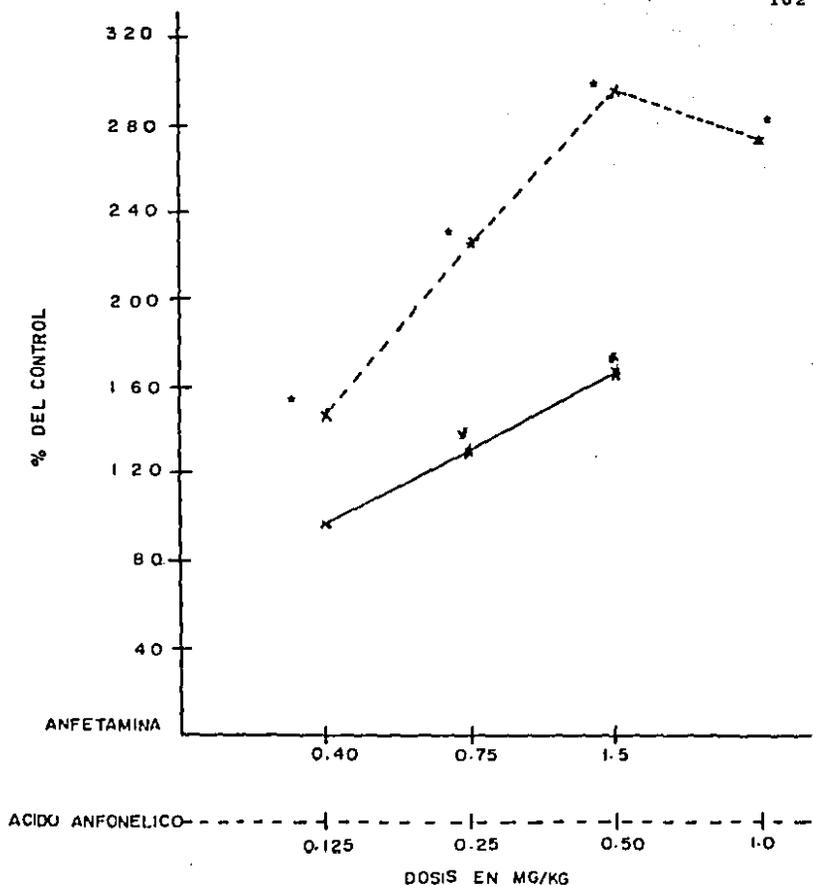
LATENCIAS DE EYACULACIONES EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FLUPENTIXOL



INTERVALO POSTEYACULATORIO EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FLUPENTIXOL

TRATAMIENTO	N	INTERRUPCIONES DE LAS FOTOCELDAS/ 10 MIN ( $\bar{X} \pm \text{ER}$ )	% DEL GRUPO CONTROL	P
ANFETAMINA 0.40 mg/kg	9	250 $\pm$ 27.50	96.73	NS
NaCl	9	258.44 $\pm$ 33.68		
ANFETAMINA 0.75 mg/kg	8	398 $\pm$ 40.71	130.00	0.015
NaCl	8	305.50 $\pm$ 35.1		
ANFETAMINA 1.5 mg/kg	8	513.75 $\pm$ 83.17	168.92	0.013
NaCl	8	304.13 $\pm$ 49.83		
ACIDO ANFONELICO .125 mg/kg	10	215 $\pm$ 41.44	146.00	0.044
AGUA DESTILADA	10	147.90 $\pm$ 19.22		
ACIDO ANFONELICO 0.25 mg/kg	15	361.40 $\pm$ 51.35	226.26	0.01
AGUA DESTILADA	15	159.73 $\pm$ 18.31		
ACIDO ANFONELICO 0.50 mg/kg	15	474.00 $\pm$ 80.27	296.75	0.01
AGUA DESTILADA	15	159.73 $\pm$ 18.31		
ACIDO ANFONELICO 1.0 mg/kg	15	433.73 $\pm$ 64.66	271.54	0.01
AGUA DESTILADA	15	159.73 $\pm$ 18.31		

Tabla 7. Efecto de los agonistas dopaminérgicos en la locomoción de la rata macho.

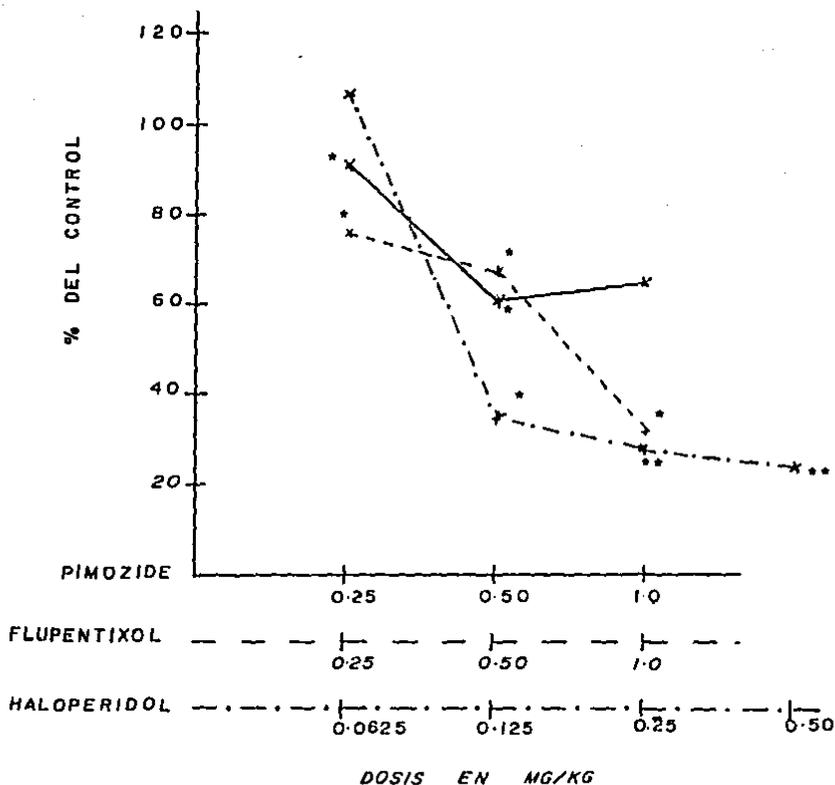


EFFECTO DE LA ANFETAMINA (N=25) Y EL ACIDO ANFONELICO (N=55) EN LA LOCOMOCION DE LA RATA MACHO.

\* $P < 0.05$

TRATAMIENTO	N	INTERRUPCIONES DE LAS FOTOCELDAS/10 MIN ( $\bar{x} \pm ES$ )	% DEL GRUPO CONTROL	P
FIMOZIDE 0.25 mg/kg	9	140.55 $\pm$ 19.69	91.07	NS
NaCl	9	154.33 $\pm$ 31.29		
FIMOZIDE 0.50 mg/kg	9	94.55 $\pm$ 19.55	61.26	0.01
NaCl	9	154.33 $\pm$ 31.29		
FIMOZIDE 1.0 mg/kg	9	174.66 $\pm$ 22.82	65.25	0.004
NaCl	9	267.67 $\pm$ 29.37		
HALOPERIDOL 0.0625 mg/kg	8	204.25 $\pm$ 30.17	106.45	NS
AGUA DESTILADA	8	191.88 $\pm$ 38.1		
HALOPERIDOL 0.125 mg/kg	10	84.80 $\pm$ 26.36	34.58	0.004
AGUA DESTILADA	10	245.20 $\pm$ 39.58		
HALOPERIDOL 0.25 mg/kg	10	52.70 $\pm$ 9.48	27.45	<0.001
AGUA DESTILADA	10	192.00 $\pm$ 22.22		
HALOPERIDOL 0.50 mg/kg	10	49.90 $\pm$ 8.20	24.25	0.001
AGUA DESTILADA	10	205.80 $\pm$ 33.43		
FLUPENTIXOL 0.25 mg/kg	10	111.00 $\pm$ 13.07	76.00	0.018
AGUA DESTILADA	10	146.10 $\pm$ 56.58		
FLUPENTIXOL 0.50 mg/kg	10	105.10 $\pm$ 14.08	68.2	0.019
AGUA DESTILADA	10	154.00 $\pm$ 21.73		
FLUPENTIXOL 1.0 mg/kg	10	48.90 $\pm$ 28.30	31.5	0.002
AGUA DESTILADA	10	155.30 $\pm$ 26.70		

TABLA 8. Efectos de los antagonistas dopaminérgicos en la locomoción de la rata macho.

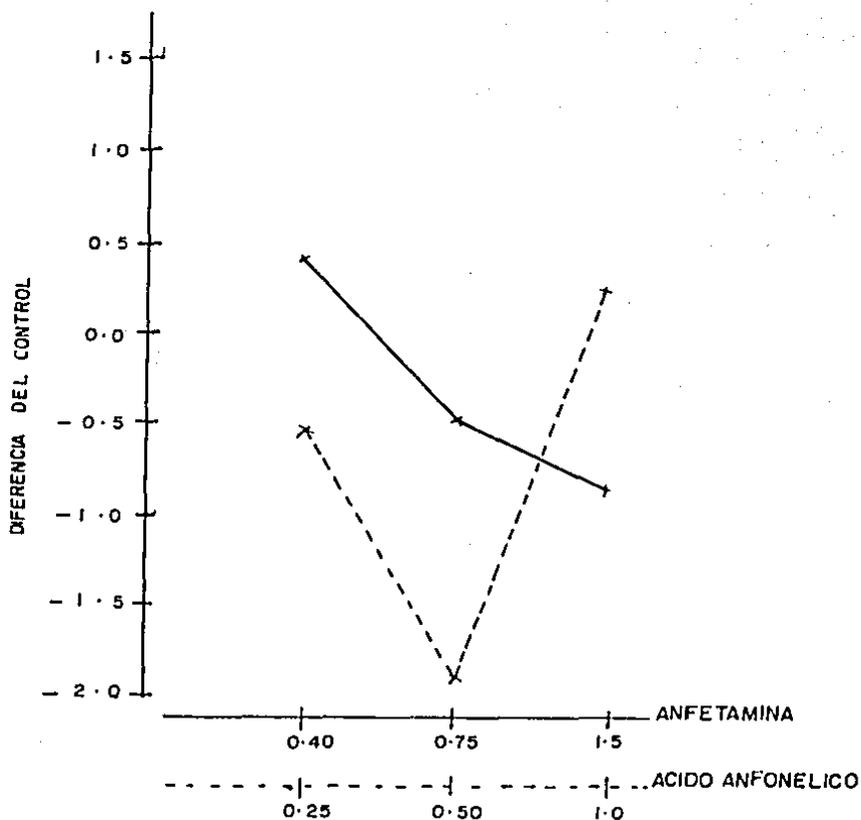


CONDUCTA MOTORA EN RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON PIMOZIDE (N=27), FLUPENTIXOL (N=30) Y HALOPERIDOL (N=38).

\*P < 0.05, \*\*P < 0.001

TRATAMIENTO	N	NUMERO DE CAIDAS/3 MIN ( $\bar{X} \pm EE$ )	DIFERENCIA ENTRE GRUPO CONTROL Y GRUPO EXPERIMENTAL	P
ANFETAMINA 0.40 mg/kg	10	1.2 $\pm$ 0.44	+ 0.4	NS
NaCl	10	0.80 $\pm$ 0.33		
ANFETAMINA 0.75 mg/kg	10	0.60 $\pm$ 0.40	- 0.4	NS
NaCl	10	1.00 $\pm$ 0.632		
ANFETAMINA 1.5 mg/kg	10	0.80 $\pm$ 0.42	- 0.6	NS
NaCl	10	1.60 $\pm$ 1.08		
ACIDO ANFONELICO 0.25 mg/kg	8	0.25 $\pm$ 0.16	- 0.5	NS
AGUA DESTILADA	8	0.75 $\pm$ 0.31		
ACIDO ANFONELICO 0.50 mg/kg	8	0.125 $\pm$ 0.13	- 1.88	NS
AGUA DESTILADA	8	2.00 $\pm$ 0.91		
ACIDO ANFONELICO 1.0 mg/kg	8	0.50 $\pm$ 0.5	+ 0.25	NS
AGUA DESTILADA	8	0.25 $\pm$ 0.16		

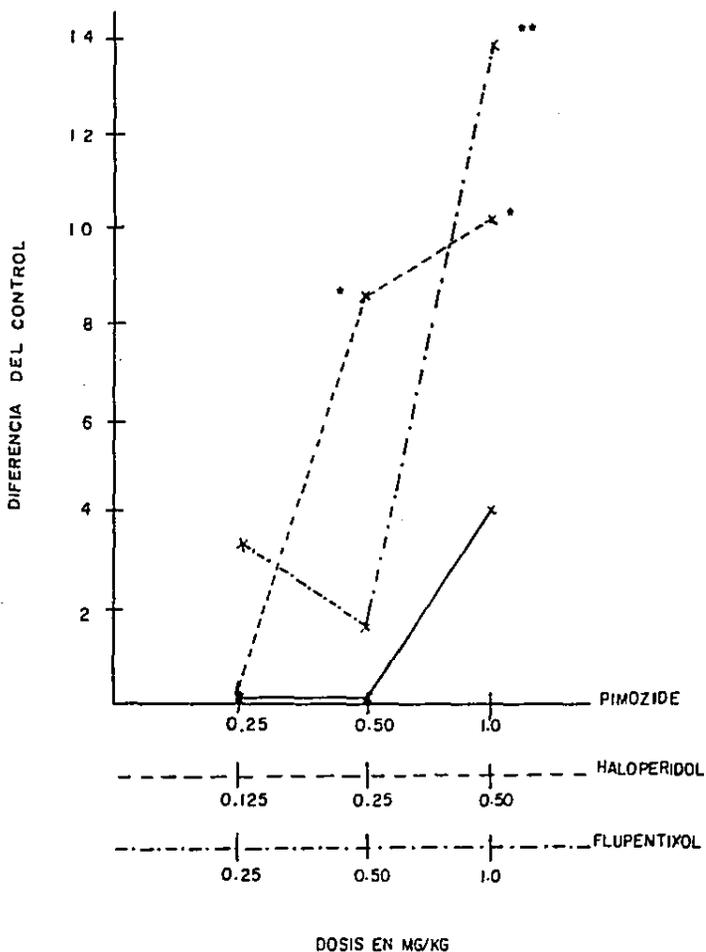
TABLA 9 . Efecto de los agonistas dopaminérgicos en la ejecución motora de la rata macho.



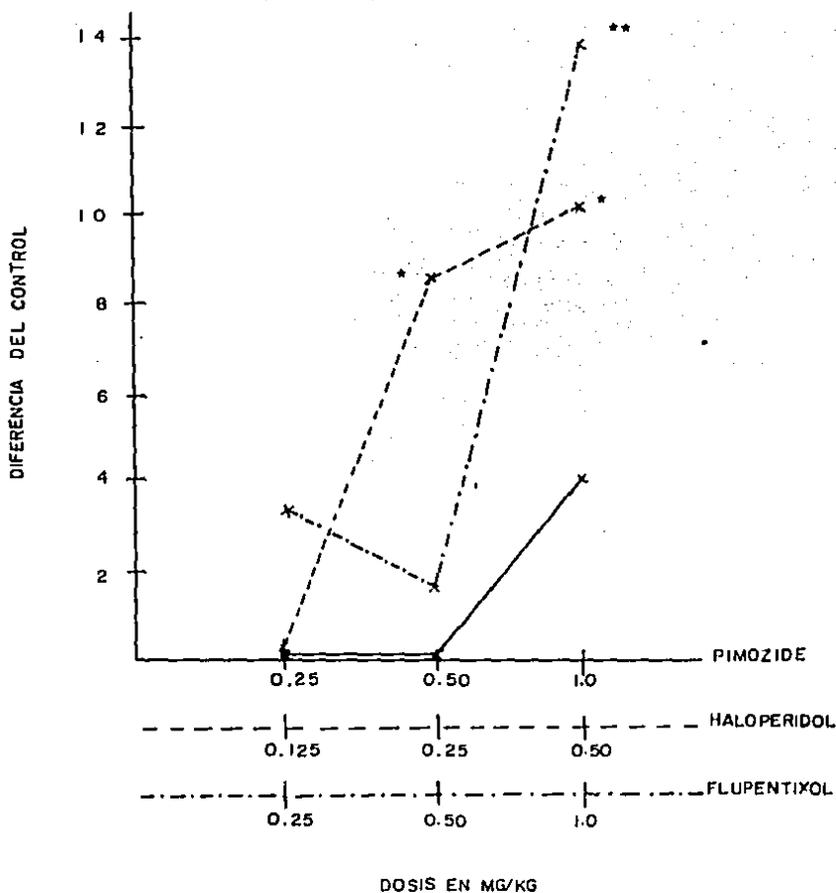
EFFECTO DE LA ANFETAMINA (N=30) Y EL ACIDO ANFONELICO (N=24) EN LA EJECUCION MOTORA DE LA RATA MACHO

TRATAMIENTO	N	NUMERO DE CAIDAS/ ( $\bar{X} \pm SE$ )	DIFERENCIA ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO EXPERIMENTAL	P
FIMDZIDE 0.25 mg/kg	10	0.70 $\pm$ 0.41	0	NS
NaCl	10	0.70 $\pm$ 0.38		
FIMDZIDE 0.50 mg/kg	10	0.70 $\pm$ 0.40	0	NS
NaCl	10	0.70 $\pm$ 0.34		
FIMDZIDE 1.0 mg/kg	10	4.50 $\pm$ 1.93	+4.1	NS
NaCl	10	0.40 $\pm$ 0.70		
HALOPERIDOL 0.125 mg/kg	11	1.00 $\pm$ 0.01	0	NS
AGUA DESTILADA	11	1.00 $\pm$ 0.03		
HALOPERIDOL 0.25 mg/kg	11	12.18 $\pm$ 2.14	+8.63	0.012
AGUA DESTILADA	11	3.55 $\pm$ 1.26		
HALOPERIDOL 0.50 mg/kg	11	11.82 $\pm$ 1.98	+10.18	0.001
AGUA DESTILADA	11	1.64 $\pm$ 0.98		
FLUPENTIXOL 0.25 mg/kg	9	3.44 $\pm$ 1.75	+3.44	NS
AGUA DESTILADA	9	0.00 $\pm$ 0.00		
FLUPENTIXOL 0.50 mg/kg	10	2.90 $\pm$ 1.09	+ 1.6	NS
AGUA DESTILADA	10	1.30 $\pm$ 0.60		
FLUPENTIXOL 1.0 mg/kg	10	15.70 $\pm$ 2.64	+13.70	0.001
AGUA DESTILADA	10	2.00 $\pm$ 0.58		

TABLE 10. Efecto de los antagonistas dopaminérgicos en la ejecución motora de la rata macho.



EFFECTO DEL PIMOZIDE (N=30), EL HALOPERIDOL (N=33) Y EL FLUPENTIXOL (N=29)  
 EN LA EJECUCION MOTORA DE LA RATA MACHO.



EFFECTO DEL PIMOZIDE (N=30), EL HALOPERIDOL (N=33) Y EL FLUPENTIXOL (N=29)  
EN LA EJECUCION MOTORA DE LA RATA MACHO.

TRATAMIENTO	CONDUCTA SEXUAL	LOCOMOCION	EJECUCION MOTORA
ANFETAMINA 1.5 mg/kg	0	+	0
ANFETAMINA 0.75 mg/kg	0	+	0
ANFETAMINA 0.40 mg/kg	0	0	0
ACIDO ANFONELICO 1.0 mg/kg	0	+	0
ACIDO ANFONELICO 0.50 mg/kg	0	+	0
ACIDO ANFONELICO 0.25 mg/kg	0	+	0
PIMOZIDE 1.0 mg/kg	0	-	0
PIMOZIDE 0.50 mg/kg	0	-	0
PIMOZIDE 0.25 mg/kg	0	0	0
HALOPERIDOL 0.50 mg/kg	-	-	-
HALOPERIDOL 0.25 mg/kg	-	-	-
HALOPERIDOL 0.125 mg/kg	0	-	0
FLUPENTIXOL 1.0 mg/kg	-	-	-
FLUPENTIXOL 0.50 mg/kg	0	-	0
FLUPENTIXOL 0.25 mg/kg	0	-	0

TABLA 11. Resumen de los efectos de las drogas dopaminérgicas empleadas en el estudio de la conducta sexual, la locomoción y la ejecución motora de la rata macho. (-) indica disminución de la conducta, (+) indica estimulación de la conducta y (0) ausencia de efecto sobre la conducta.

## CONCLUSIONES Y DISCUSION

La correlación encontrada entre la conducta motora y la conducta sexual fue menor que la obtenida entre la ejecución motora y la conducta sexual. Dicha correlación sólo fue significativa cuando se analizaron los resultados de los antagonistas dopaminérgicos. Tanto la amfetamina como el ácido anfenólico a pesar de tener una fuerte estimulación sobre la locomoción no tienen efecto sobre la conducta sexual, mientras que el pimozide, el haloperidol y el flupentixol provocan una inhibición de la locomoción, de la ejecución motora y de la conducta sexual. Estos datos coinciden con los resultados anteriores según los cuales si una droga tiene la capacidad de alterar la conducta sexual muy probablemente será porque de igual forma altera la ejecución motora del animal. Aunque la rata presenta una actividad ambulatoria aumentada o disminuida carece de importancia sobre la capacidad de la rata para copular. Es interesante notar que esta independencia de efectos sobre la locomoción y la conducta copulatoria que anteriormente se había observado únicamente con agentes GABAérgicos parece ser igual al emplear agentes DAérgicos (Agnó y colab, 1987). Podría ser que existe una independencia entre mecanismos de control de la locomoción por un lado y la conducta sexual por otro lado. Exactamente como en estudios anteriores se encontró que cualquier droga en una dosis tal que afecta la ejecución motora afecta la conducta sexual (Agnó y colab, 1987). En ningún caso se logró impedir la ejecución motora sin simultáneamente tener efectos inhibitorios en la conducta sexual. Igualmente resultó imposible ver un efecto sobre la conducta sexual sin que simultáneamente se afectara la ejecución motora. Hay algunas evidencias que sugieren que una rata no puede realizar una conducta sexual normal si no --

tiene una ejecución motora normal lo que podría sugerir que los efectos observados sobre la conducta sexual no son específicos, sino más bien son resultado de una afección motriz.

El hecho de que los estimulantes DANérgicos carecieron de efecto sobre la conducta sexual contradice los numerosos hallazgos anteriores donde se ha visto que tanto la administración de precursores como de agonistas DANérgicos estimulan la conducta sexual (Bignami, 1966; Gessa y Tagliamonte, 1975; Tagliamonte y colabs, 1974). Deficiencias en el diseño experimental de estos estudios hacen que los datos obtenidos en ellos sean poco confiables. Primero, al administrar el precursor se combinó con el inhibidor de la descarboxilasa periférica que en conjunto con altas concentraciones de DOPA en el sistema nervioso central. A parte de la estimulación inevitable de síntesis de noradrenalina. Esto también podría producir una captación de DOPA en lugares donde normalmente no se va a acumular. Es bien conocido que una sustancia en una concentración muy superior o por -- arriba de la fisiológica puede tener efectos que no existen en el organismo normal. Además en algunos de estos trabajos se -- combinó el inhibidor de la descarboxilasa con un inhibidor de la monoamina-oxidasa haciendo de este modo aún más difícil interpretar la acción de la droga.

El único estudio que trató de controlar estas dificultades fue el de Malmnäs (1973) en el que se empleó una dosis más baja de L-DOPA. Además se bloqueó la síntesis noradrenérgica con FLA-63 (inhibidor de la DA- -hidroxilasa) y se administró un precursor específico de noradrenalina, sin encontrar efecto de esta -

última sustancia. Esto sugiere una evidencia más convincente de una acción estimuladora DANérgica, sin embargo el tiempo de observación de los animales fue tan corto como tres minutos por lo que en raras ocasiones se observó la conducta sexual completa. Desafortunadamente eso hace difícil la interpretación de estos datos. En resumen no hay ninguna evidencia convincente de que la administración del precursor facilite la conducta sexual.

También los estudios realizados con apomorfina son poco claros. Las dosis de apomorfina usadas (menores de 100 g/kg) se encuentran en el rango que ahora se considera como el rango en el que se estimula preferentemente el autorreceptor lo que a su vez -- produciría una reducción de la actividad DANérgica. Debe notarse que en el tiempo en que esos estudios se realizaron el concepto de autorreceptor no era bien aceptado. En todo caso la -- interpretación de estos estudios debería ser que una inhibición de DA provoca una facilitación de la conducta sexual. Esto a su vez implica que aún en los viejos estudios encontramos datos contradictorios que no permiten llegar a una conclusión de la -- relación entre DA y conducta sexual.

Estos datos contradictorios persisten en los trabajos más recientes. Por ejemplo, Ahlenius y colaboradores (1984) encontraron que el agonista específico del autorreceptor el -3-PPP- no tuvo efecto alguno sobre la conducta sexual. Lo que permitió a los autores concluir que la estimulación del autorreceptor DANérgico no interviene en el control de la conducta sexual. Por otro lado los italianos Napoli-Farris y colaboradores (1984)

encontraron una reducción en el número de intromisiones pre-eyaculatorias con las mismas sustancias y en las mismas dosis que usó Ahlenius y colaboradores (1984). Este último dato coincide con los viejos estudios en los que la apomorfina en dosis bajas produjo estimulación de la conducta sexual.

Curiosamente Ahlenius y colaboradores (1984) encontraron una reducción en el número de intromisiones pre-eyaculatorias y disminución de la latencia de eyacuación con haloperidol en dosis tales que la droga actúa preferentemente en el receptor post-sináptico. Este dato también sugeriría una acción inhibitoria de DA sobre la conducta sexual. Sin embargo en un estudio en el cual se usó la técnica de lesión tanto electrolítica como química de los sistemas DANérgicos aparte de administrar el antagonista DANérgico pimozide, el único efecto observado fue la prolongación del intervalo posteyaculatorio (McIntosh y Barfield 1984). Para resumir tampoco en los estudios recientes se encuentra ningún acuerdo acerca de la relación de DA y conducta sexual de la rata macho. Es posible que las numerosas contradicciones encontradas se deban a una costumbre inexplicable de insistir en el uso de muestras sesgadas de animales en todos estos estudios. Por un lado se acostumbra incluir en las muestras únicamente animales con una conducta sexual muy alta y para el análisis de los datos se excluyen a los animales que no eyaculan en todos los tratamientos. Si un principio fundamental de toda prueba estadística es tener una muestra aleatoria, resulta obvio que una muestra seleccionada según la conveniencia del investigador no permite el uso de ninguna prueba estadística co

nocida. Esto tal vez explica por lo menos parcialmente las contradicciones encontradas.

La concepción del funcionamiento del sistema nervioso central - que se encuentra detrás de la afirmación de la influencia DANérgica sobre la conducta sexual carece de toda lógica. Al proponer que manipulaciones de la actividad DANérgica producen efectos específicos sobre la conducta sexual implicaría que toda la transmisión DANérgica se relacionara únicamente con esta conducta. Pensando en la distribución tan vasta de DA parece improbable en extremo que esto pudiera ser cierto. De hecho se ha mencionado que DA influye en otras conductas tales como la locomoción, el aprendizaje, la memoria, los mecanismos de reforzamiento, etc... Curiosamente en los estudios de cada conducta - se ha visto que el efecto es específico de esa conducta. Recientemente se ha sugerido que la DA debe de actuar en forma -- más general en el control de diversas conductas. Una de estas acciones ha sido sobre mecanismos de atención y de nivel de activación del animal (Stricker y Zigmond, 1984) o sobre mecanismos de reforzamiento (Wise, 1982). Sería factible que un efecto inhibitorio de antagonistas DANérgicos obre la conducta sexual se debiera a una capacidad de atender adecuadamente a los estímulos de la hembra receptiva por lo que ella pudiera perder su capacidad de activar la conducta, mientras que aumentos en - los niveles de DA tuvieran los efectos contrarios. Asimismo se podría suponer que un bloqueo de DA quitaría el carácter reforzante de la conducta sexual por lo que una reducción de ella podría considerarse un ejemplo de extinción. Un aumento de acti--

vidad DANérgica podría estimular la conducta simplemente por -- aumentar el reforzamiento de cada uno de los componentes en la conducta sexual. Sin embargo, nuestros datos no coinciden con ninguna de estas posibilidades en vista de que no se observó -- estimulación de la conducta asexual después de aumentar actividad DANérgica y que una inhibición de la conducta se produjo -- con dosis tan grandes que produjeron alteraciones motoras. Datos anteriores de nuestro laboratorio han demostrado que hay -- una correlación extremadamente alta entre efectos en la ejecu-- ción motora y en la conducta sexual (Agmo y colab, 1987). Esta relación puede explicarse de dos formas. La primera se refiere a que mecanismos neurales que controlan la conducta sexual son -- similares a aquellos que controlan la ejecución motora. La -- segunda supone que la conducta sexual normal requiere de la eje-- cución motora normal de la rata.

La falta de efectos de manipulaciones farmacológicas sobre la -- conducta sexual podría deberse a que esta conducta demuestra -- una resistencia extraordinaria a manipulaciones en el nivel de -- activación y reforzamiento. Por ejemplo, si consideramos que -- una intromisión es más reforzante que una monta y que la eya-- dulación es más reforzante que la intromisión, se ha visto que -- el impedir a una rata hacer intromisiones y eyaculaciones de -- ninguna manera cambia la organización temporal de la conducta -- (Sachs y Barfield, 1970) sugiriendo que la monta ofrece un re-- forzamiento máximo para la rata. Esto haría pensar que existe -- un margen de reforzamiento muy grande en la conducta incluso -- estudios de Meyerson y Hetta (1984) han demostrado que el sim--

ple hecho de tener contacto olfativo y visual con una hembra -- es reforzante. Esto implicaría que para bloquear el efecto reforzante de la conducta sexual se requiere un bloqueo de DA tan intenso que simultáneamente se ve afectada la ejecución motora de la rata. Los mecanismos atencionales tampoco parecen tener gran importancia para la ejecución de la conducta sexual ya que la introducción de fuertes estímulos distractores durante la -- conducta sexual carece de efecto (Agmo y Paredes, sin publicar).

En resumen todos los argumentos arriba mencionados hacen pensar que es muy difícil mantener que la DA interviene de manera importante en la regulación normal de la conducta sexual de la rata macho. Tomando en cuenta la extrema resistencia de la conducta sexual a manipulaciones farmacológicas podría ser una conducta poco adecuada para el estudio de la acción de drogas en el sistema nervioso central por lo menos cuando se utilizan sustancias que fundamentalmente afectan sistemas de atención y reforzamiento teniendo además fuertes efectos motores.

## REFERENCIAS

1. Agno, A., Paredes, R., Fernández, H., Differential effects of GABA transaminase inhibitors on sexual behavior, locomotor activity, and motor execution in the male rat., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 28 (1987) 47-52.
2. Ahlenius, S., y Larsson, K., Apomorphine and haloperidol induced effects on male rat sexual behavior. No evidence for actions due to stimulation of central dopamine autoreceptors., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 21 (1984) 463-466.
3. Andén, N. E., Butcher, S. G., Corrodi, H., Fuxe, K., Ungerstedt, U., Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics., *Europ. J. Pharmacol.*, 11
4. Arnt, J., Hyperactivity following injection of a glutamate agonist and 6,7-ADMT into rat nucleus accumbens and its inhibition by THIP., *Life Sci.*, 28 (1982) 1597-1603.
5. Bacq, Z. M., Impotence of the male rodent after sympathetic denervation of the genital organs., *Am. J. Physiol.*, 96 (1931) 321-330.
6. Ball, J., Sex activity of castrated male rats increased by estrin administration., *J. Comp. Physiol.*, 24 (1937) 135-144.
7. Ball, J., Male and female mating behavior in prepubertally castrated male rats receiving estrogens., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 28 (1939) 237-283.
8. Bard, P., The hypothalamus and sexual behavior., *Assoc. Res. Publ. Neuroi. Ment. Dis.*, 20 (1940) 51-579.
10. Barfield, R. J., Wilson, C., y McDonald, P. G., Sexual behavior: Extreme reduction of postejaculatory refractory period by midbrain lesions in male rats., *Science*, 189 (1975) 147-149.

11. Baum, M. J., y Vreeburg, J. T. M., Differential effects of the anti-estrogen MER-25 and of three 5  $\alpha$ -androgens on mounting and lordosis behavior in the rat., *Horm. Behav.*, 7 (1976) 87-104.
12. Beach, F. A., Relative effects of androgen upon the mating behavior of male rats subjected to forebrain injury or castration., *J. Exp. Zool.*, 97 (1944) 249-295.
13. Beach, F. A., y Holtz, A. M., Mating behavior in male rats castrated at various ages and injected with androgen., *J. Exp. Zool.*, 101 (1946) 91-142.
14. Beach, F.A., *Hormones and Behavior.*, Hoeber., New York., (1948).
15. Beach, F. A., y Holtz-Tucker, A. M., Effects of different concentrations of androgen upon sexual behavior in castrated male rats., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 42 (1949) 433-453.
16. Beach, F. A., y Levinson, G., Diurnal variations in the mating behavior of male rats., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 72 (1949) 78-80.
17. Beach, F. A., y Wilson, J. R., Mating behavior in male rats after removal of the seminal vesicles., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.*, 49 (1963) 624-626.
18. Beach, F. A., y Mucci, L. P., Long-term effects of testosterone phenylacetate on sexual morphology and behavior in castrated male rats., *Horm. Behav.*, 1 (1970) 223-234.
19. Beninger, R. J., MacLennan, A. J., y Pinel, J. P., The use of conditioned defensive burying to test the effects off pimozide on associative learning., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 12 (1980a) 445-448.
20. Beninger, R.J., Mason, S.T., Phillips, A., y Fibiger, H. C., The use of conditioned suppression to evaluate the nature of neuroleptic-induced avoidance deficits., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 213 (1980b) 623-627.
21. Beninger, R., y Phillips, A. G., The effects of pimozide during pairing

- on the transfer of classical conditioning to an operant discrimination.,  
Pharmacol. Biochem. Behav., 14 (1981) 101-105.
22. Benkert, O., Renz, A., y Matussek, N., Dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in relation to motor activity, fighting and mounting behaviour. II. L-DOPA and DL-the odihydroxyphenilserine in combination with Ro-4-4602 and parachlorofenylalanine., Neuropharmacology., 12 (1973) 187-193.
23. Bermant, G., Glickman, S. E., y Davidson, J. M., Effects of limbic lesions on copulatory behavior of male ratas., J. Comp. Psychol., 65 (1968) 118-125.
24. Beyer, C., Vidal, N., y Mijares, A., Probale role of aromatization in the induction of estrous behavior by androgens in the ovariectomized rabbit., Endocrinology., 87 (1970) 1386-1389.
25. Boyer, C., y Rivaud, N., Differential effect of testosterone and dihydrotestosterone on the sexual behavior of prepuberally castrated male rabbits., Horm. Behav., 4 (1973) 175-180.
26. Bignami, C., Pharmacologic influences on mating behavior in the male rat., Effects of d-amphetamine, LSD-25, strychnina, nicotine and various anticholinergic agents., Psychopharmacologia., 10 (1966) 44-58.
27. Brookhart, J. H., y Dey, F. L., Reduction of sexual behavior in male guinea pigs by hypothalamic lesions., Am. J. Physiol., 133 (1941) 551-554.
28. Butcher, L. L., Butcher, S. G., y Larason, K., Effects of apomorphine, and nialamide on tetraevazine-induced suppression of sexual behavior in the male rat., Eur. J. Pharmacol., 7 (1969) 283-288.
29. Caggiula, A. R., y Hoebel, B. B., Copulation-reward site in the posterior hypothalamus., Science., 153 (1966) 1284-1285.
30. Caggiula, A. R., y Szechtman, H., Hypothalamic stimulation: A biphasic

- influence on copulation of male rat., *Behav. Biol.*, 7 (1972) 591-598.
31. Caggiula, A. R., Antelman, S. M., y Zigmon, M. J., Disruption of copulation in the male rats after hypothalamic lesions. A behavioral, anatomical and neurochemical analysis., *Brain Res.*, 59 (1973) 273-287.
32. Caggiula, A. R., Shaw, D., Antelman, S., y Edwards, D., Interactive effects of brain catecholamines and variations in sexual and non-sexual arousal on copulatory behavior of male rats., *Brain Res.*, 11 (1976) 321-336.
33. Carey, R., Differential effects of limbic versus striatal dopamine loss on motoric function., *Behavioral Brain Research.*, 7 (1983) 283-296.
34. Carlsson, A., Lindquist, M., Magnusson, T. J., y Waldeck, B., On the presence of 3-hydroxytyramine in brain., *Science.*, 127 (1958) 71.
35. Carlsson, A., Lindquist, M., Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain., *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 20 (1963) 140.
36. Carlsson, A., Dopaminergic autoreceptors., en: *Chemical Tools in catecholamine Research.*, Almgren, Carlsson y Engel (eds)., Vol. II., North Holland Publishing Company., Amsterdam., (1975) 219-229.
37. Carlsson, A., Does dopamine have a role in Schizophrenia?., *Biological Psychiatry.*, 1 (1978) 3-21.
38. Carter, D. J., y Pycocck, C. J., Behavioural and biochemical effects of dopamine and noradrenalin depletion within the medial prefrontal cortex of the rat., *Brain Res.*, 192 (1980) 163-176.
39. Clark, T. K., Caggiula, A. R., McConnell, R. A., y Antelman, S. J., Sexual inhibition is reduced by rostral midbrain lesions in the male rat., *Science.*, 190 (1975) 169-171.
40. Clark, J. T., Smith, E. R., Stefanick, H., Arneric, S., Long, J., y

- Davidson, J. M., Effects of a novel dopamine-receptor agonist RDS-127 (2-N,N-di-n-propylamine 4,7-dimethoxyindane) on hormone levels and sexual behavior in the male rat., *Physiol Behav.*, 29 (1982) 1-6.
41. Clark, J. T., Stefanick, M., Smith, E. R., y Davidson, J. M., Further studies on alterations in male rat copulatory behavior induced by the dopamine-receptor agonist RDS-127., *Pharmacol Biochem Behav.*, 19 (1983) 781-786.
42. Clark, J. T., Peroutka, S. J., Ciaranello, R. D., Smith, E. R., y Davidson, J. M., Central effects of RDS-127: Sexual behavior after intracerebroventricular administration and in vitro receptor binding studies., *Behav Brain Res.*, 18 (1985) 251-260.
43. Cole, S. L., Brain mechanisms of amphetamine-induced anorexia, locomotion and stereotypy: a review., *Neurosci. Behav. Rev.*, 2 (1978) 89-100.
44. Cools, A. R., Van Rossum, J. M., Excitation mediating and inhibition-mediating dopamine-receptors: A new concept towards a better understanding of electrophysiological, biochemical, pharmacological, functional and clinica data., *Psychopharmacologia.*, 45 (1976) 243-254.
45. Cools, A. R., Van Rossum, J. M., Multiple receptor for brain dopamine in behavior regulation: concept of dopamine E and dopamine-I receptors., *Life Sci.*, 27 (1980) 1237-1253.
46. Cooper, J., Bloom, F., y Roth, F., *The biochemical basis of Neuropharmacology.*, Oxford University Press., New York., (1982) 139-197.
47. Costa, E., y Garattini, S., (eds.), *Amphetamine and related compounds.*, Raven Press., New York., (1970).
48. Costall, B., y Naylo, R. J., The behaviorla effects of dopamine applied intracerebrally to areas of the mesolimbic system., *Europ. J.*

Pharmacol., 32 (1975) 87-92.

49. Cooper, J., Bloom, F., y Roth, F., The biochemical basis of Neuropharmacology., Oxford University Press., New York., (1982) 139-197.
50. Creese, I., Central nervous system dopamine receptors., en: Receptors for neurotransmitters and peptide hormones., Pepcu, Kuhar, y Enna (eds)., Raven Press., New York., (1980) 235-241.
51. Damassa, D. A., Smith, E. R., Tennent, B., y Davidson, J. M., The relationship between circulating testosterone levels and male sexual behavior in rats., Horm. Beh., 8 (1977) 275-286.
52. Dahlöf, L. G., y Larsson, K., Sexual behavior in the blind deaf and anosmic male rat reared in social isolation., (1978) en: Features of the neuroendocrine regulation of masculine sexual behavior., Larsson, K., (1979) 77-163.
53. Dahlstrom, A., y Fuxe, K., Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system., I., Demonstration of monoamines in the cell bodies stem neurons Acta Physiol. Scand 62 (Suppl. 232)., (1965) 1-55.
54. DaPrada, M., Corruja, M., O'Brien, R. A., Saner, A., y Pletacher, A., The effect of 5,6-dihydroxytryptamine on sexual behavior of male rats., Eur. J. Pharmacol., 19 (1972) 288-290.
55. Davidson, J. M., Effects of estrogen on the sexual behavior of male rats., Endocrinology., 84 (1969) 1365-1372.
56. Davidson, J. M., Johnston, P., Bloch, G. J., Smith, E. R., y Weick, R. F., Comparative responses to androgen of anatomic, behavioral and other parameters., en: Proceedings of the III International Congress of Hormonal Steroids., James y Martin (eds)., (1971) 727-730.
57. Delay, J., y Deniker, P., Methodes chimiotherapiques en psychiatrie..

- Masson., Paris., (1961).
58. Deslières, G., Richardeau, N., y Dechosal, F., Chlorpromazine et réserpine in psychiatrie., *Ann. Méd. Psychiatrie.*, 115 (1957) 417-476.
59. Dewsbury, D. A., Goodman, E. D., Salis, P. J., y Bunnell, B. N., Effects of hippocampal lesions on the copulatory behavior of male rats., *Physiol. Behav.*, 3 (1968) 651-656.
60. Dill, R. E., Jones, D. L., Gillin, J. C., y Murphy, G., Comparison of behavioral effects of systemic L-DOPA and intracranial dopamine in mesolimbic forebrain of non-human primates., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 10 (1979) 711-716.
61. Divac, I., Oberg, R. G., *The neostriatum.*, Pergamon Press Oxford., (1979).
62. Dunnett, S. B., Iversen, S. D., Learning impairment following selective kainic acid-induced lesions within the neostriatum of rats., *Behav. Brain Res.*, 2 (1981) 189-209.
63. Eibergen, R. D., y Caggiula, A. R., Ventral midbrain involvements in copulatory behavior of the male rat., *Physiol. Behav.*, 10 (1973) 435-442.
64. Emery, D. E., y Sachs, B. D., Copulatory behavior in male rats with lesions in the bed nucleus of the stria terminalis., *Physiol. Behav.*, 17 (1976) 803-806.
65. Feder, H. H., The comparative action of testosterone propionate and 5  $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol-3-one propionate on the reproductive behaviour, physiology and morphology of male rats., *J. Endocrinol.*, 51 (1971) 242-252.
66. Fink, J. S., y Smith, G. P., Mesolimbic and mesocortical dopaminergic neurons are necessary for normal exploratory behavior in rats., *Neurosci. Lett.*, 17 (1980) 61-65.

67. Fray, P.J., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Koob, G.F., y Iversen, S.D.,  
An observational method for quantifying the behavioral effects of dopamine  
agonists: contrasting effects of D-amphetamine and apomorphine.,  
Psychopharmacology., 69 (1980) 253-259.
68. Gessa, G.L., y Tagliamonte, A., Role of brain monoamines in male  
sexual behavior., Mini Review., Life Sci., 14 (1974a) 425-436.
69. Gessa, G.L., y Tagliamonte, A., Possible role of brain serotonin and  
dopamine in controlling male sexual behavior., en: Advances in biochemical  
psychopharmacology., Vol. 11: Serotonin., New vistas: biochemistry and  
behavioral and clinical studies., Costa, Gessa y Sandler (eds)., Raven  
Press., New York., (1974b) 217-228.
70. Gessa, L.G., y Tagliamonte, A., Role of brain serotonin and dopamine  
in male sexual behavior., en: Sexual behavior. Pharmacology and  
Biochemistry., Sandler y Gessa (eds)., Raven Press., New York., (1975)  
117-127.
71. Giantonio, G.W., Lund, N.L., y Gerall, A.A., Effect of diencephalic  
and rhinencephalic lesions on the male rats sexual behavior., J. Comp.  
Physiol., 73 (1970) 38-46.
72. Gray, G.D., Davis, H.N., y Dewsbury, D.A., Effect of L-DOPA in the  
heterosexual copulatory behavior of male rats., Eur. J. Pharmacol., 27  
(1974) 367-370.
73. Grunt, J.A., y Young, W.C., Consistency of sexual behavior patterns in  
individual male guinea pigs following castration and androgen therapy., J.  
Comp. Psychol., 46 (1953) 138-144.
74. Haider, I., Thioridazine and sexual dysfunctions., Int. J.  
Neuropsychiatry., 2 (1966) 255-257.
75. Hart, B.L., Sexual reflexes and mating behavior in the male dog., J.

- Comp. Physiol., 64 (1967) 388-399.
76. Hart, B.L., Neonatal castration: Influence on neural organization of sexual reflexes in male rats., Science., 160 (1968a) 1135-1136.
77. Hart, B.L., Sexual reflexes and mating behavior in the male rats., J. Comp. Physiol. Psychol., 65 (1968b) 453-360.
78. Hart, B.L., Role of prior experience in the effects of castration on sexual behavior of male dogs., J. Comp. Physiol. Psychol., 66 (1968c) 719-725.
79. Hart, B.L., Gonadal androgen and sociosexual behavior of male mammals: a comparative analysis., Psychol. Bull., 81 (1974) 583-600.
80. Heimer, L., y Larsson, K., Drastic changes in the mating behavior of male rats following lesions in the junction of diencephalon and mesencephalon., Experimentia., 20 (1964) 460.
81. Heimer, L., y Larsson, K., Impairment of mating behavior in male rats following lesions in the preoptic-anterior hypothalamic continuum., Brain Res., 3 (1966) 248-263.
82. Heimer, L., y Larsson, K., Mating behavior of male rats after olfactory bulb lesions., Physiol. Behav., 2 (1967) 207-209.
83. Heimer, L., The olfactory connections of the diencephalon in the rat: an experimental light and electron-microscopic study with special emphasis on the problem of terminal degeneration., Brain Behav. Evol., 6 (1972) 484-523.
84. Heimer, L., y Wilson, R. D., The subcortical projection of the allocortex: similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex, and the neocortex., en: Golgi Centennial Symposium., Santini (ed.), Raven Press., New York., (1975).
85. Herbert, J., The role of the dorsal nerves of the penis in the sexual

- behaviour of the male rhesus monkey., *Physiol. Behav.*, 10 (1973) 293-300.
86. Hillarp, N.A., Olivercrona, H., y Silfverklöf, W., Evidence for the participation of the preoptic area in male mating behavior., *Experientia.*, 10 (1954) 224.
87. Hitt, J. C., Bryon, D.M., y Modianos, D.T., Effects of rostral medial bundle and olfactory tubercle lesions upon sexual behavior of male rats., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 82 (1973) 30-36.
88. Hornykiewicz, O., Psychopharmacological implications of dopamine and dopamine antagonists: A critical evaluation of current evidence., *Neuroscience.*, 3 (1978) 773-783.
89. Hornykiewicz, O., Brain dopamine in Parkinson's disease and other neurological disturbances., en: *The neurobiology of dopamine.*, Horn, Korf y Westerink (eds.), Academic Press., London., (1979) 633-654.
90. Hyyppä, M., Lehtinen, P., y Rinne, U.K., Effect of L-DOPA on the hypothalamic, pineal and striatal monoamines on the sexual behavior of the rat., *Brain Res.*, 30 (1971) 265-272.
91. Isaacson, A.L., Yongue, B., y McClearn, D., Dopamine agonists their effects on locomotion and exploration., *Behav. Biol.*, 23 (1978) 163-179.
92. Iversen, S.D., y Koob, G.F., Behavioral implications of dopaminergic neurons in the mesolimbic system., en: *Nonstriatal dopaminergic neurons.*, Costa y Gezza (eds.), Raven Press., New York., (1977) 209-214.
93. Iversen, L., Wuik, M., Eason, P.C., Dowling, J.W., y Watling, K.J., Further evidence for the existence of multiple receptors for dopamine in the central nervous system., en: *Receptors for neurotransmitter and peptide hormones.*, Pepeu, Kuhar y Enns (eds.), Raven Press., New York., (1980) 193-201.
94. Iversen, S., y Iversen, L., *Behavioral Pharmacology.*, Oxford

University Press., New York., (1981).

95. Jackson, P.M., Anden, N.E., y Dahlstrom, A., A functional effect of dopamine in the nucleus accumbens and in some other dopamine-rich parts of the rat brain., *Psychopharmacology.*, 45 (1975) 139-149.
96. Johnels, B., Locomotor hypokinesia in the reserpine treated rat: drug effects from the corpus striatum and nucleus accumbens., *Pharmac. Biochem. Behav.*, 17 (1982) 283-289.
97. Kaada, B.R., Rasmussen, E.W., y Bruland, H., Approach behavior towards a sex incentive following forebrain lesions in rats., *Int. J. Neurol.*, 6 (1969) 306-323.
98. Kamm, I., Control of sexual hyperactivity with thioridazine., *Am. J. Psychiatry.*, 121 (1965) 922-923.
99. Keabian, J.W., y Calne, D.B., Multiple receptors for dopamine., *Nature.*, 277 (1979).
100. Koob, G.F., Riley, S.J., Smith, S.C., y Robbins, T., Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity, and amphetamine anorexia in the rat., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 92 (1978) 917-927.
101. Koob, G.F., Stinus, L., y LeMoal, M., Hyperactivity and hypoactivity produced by lesions to the mesolimbic dopamine system., *Behav. Brain Res.*, 3 (1981) 341-359.
102. Langley, J., y Anderson, H.K., The constituents of the hypogastric nerves., *J. Physiol. (Lond.)*, 17 (1894) 177-191. and adjoining viscera., VI. Anatomical observations., *J.*
103. Langley, J., y Anderson, H.K., The innervation of the pelvic adjoining viscera., VI. Anatomical observations., *J. Physiol. (Lond.)*, 20 (1896) 372-406.

104. Larsson, K., Mating behavior in male rats after cerebral cortex ablations. I. Effects of lesions in the dorsolateral and the median cortex., *J. Exp. Zool.*, 151 (1962) 167-176.
105. Larsson, K., Individual differences in reactivity to androgen in male rats., *Physiol. Behav.*, 1 (1966) 255-258.
106. Larsson, K., y Swedin, G., The sexual behavior of male rats after bilateral section of the hypogastric nerve and removal of the accessory genital gland., *Physiol. Behav.*, 6 (1971) 251-253.
107. Larsson, K., Södersten, P., y Beyer, C., Sexual behavior in male rats treated with estrogen in combination with dihydrotestosterone., *Horm. Behav.*, 4 (1973) 289-299.
108. Larsson, K., Features of the neuroendocrine regulation of masculine sexual behavior. en: *Endocrine control of sexual behavior.*, Beyer (ed.), Raven Press., New York., (1979) 77-163.
109. LeMoal, M., Gale, D., y Cardo, B., Behavioral effects of local injection of 6-hydroxydopamine in the medial ventral tegmentum in the rat. Possible role of the mesolimbic system., *Brain Res.*, 3 (1975) 873-878.
110. Lyon, M., y Robbins, T.W., The action of central nervous system stimulant drugs: a general theory concerning amphetamine effects. en: *Current Developments in Psychopharmacology. Vol. 2.*, Esman, B.W. y Valzelli, R (eds), Spectrum., New York., (1975) 79-163.
111. Madlafousek, J., Hlinák, Z., y Beran, J., Decline of sexual behavior in castrated male rats: Effects of female precopulatory behavior., *Horm. Behav.*, 7 (1976) 245-252.
112. Malmnäs, C.O., Monoaminergic influence on testosterone activated copulatory behavior in the castrated male rat., *Acta Physiol. Scand.* (Suppl 395), (1973) 1-128.

113. Malmfors, C.O., The significance of dopamine versus other catecholamines for L-DOPA induced facilitation of sexual in the castrated male rat., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 4 (1976) 521-526.
114. Malsbury, C.W., Facilitation of male rat copulatory behavior by electrical stimulation of the medial preoptic-area., *Physiol. Behav.*, 7 (1971) 797-805.
115. Marsden, C.D., The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenberg Lecture., *Neurology.*, 32 (1982) 514-539.
116. Marshall, J., Richardson, J.D., y Teitelbaum, P., Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 87 (1974) 808-830.
117. Martres, M., Sokoloff, P., y Schwartz, J., Three classes of dopaminergic receptor evidenced by two radioligands H-apomorphine y H-domperidone., en: *Psychopharmacology, Biochemistry of neurotransmitter receptors.*, Yamamura, Olsen y Usdin (eds.), Elsevier North Holland., (1980) 421-434.
118. Matthysse, S., Schizophrenia: relationship to dopamine transmission, motor control, and feature extraction. en: *The Neurosciences: Third study program.*, Schmitt y Warden (eds.), MIT Press., Massachusetts., (1974) 733-737.
119. McGill, T.E., y Tucker, G.R., Genotype and sex drive in intact and in castrated male mice., *Science.*, 145 (1964) 514-515.
120. McGill, T.T., y Haynes, C.H., Heterozygosity and retention of the ejaculatory reflex after castration in male mice., *J. Comp. Psychol.*, 84 (1973) 423-429.
121. McGill, T.E., y Manning, A., Genotype and retention of the ejaculatory reflex in castrated male mice., *Anim. Behav.*, 24

(1976) 507-518.

122. McIntosh, T.K., y Barfield, R., Brain monoaminergic control of male reproductive behavior. II. Dopamine and the post-ejaculatory refractory period., *Behavioural Brain Res.*, 12 (1984) 267-273.
123. McLean, P. D., y Ploog, D.W., Cerebral representation of penile erection., *J. Neurophysiol.*, 25 (1962) 29-55.
124. Merari, A., y Ginton, A., Characteristics of exaggerated sexual behavior induced by electrical stimulation of the medial preoptic area in male rats., *Brain Res.*, 86 (1975) 97-108.
125. Meyerson, B.J., y Hetta, H., Sexual motivation in the male rat., *Acta Physiol. Scand. (Suppl.)*, (1984) 150-153.
125. Napoli-Farris, L., Fratta, W., Gessa, G.L., Stimulation of dopamine autoreceptors elicits "premature ejaculation" in rats., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 20 (1984) 69-72.
127. Paup, D., Mennin, S.P., y Gorski, R., Androgen and estrogen induced copulatory behavior and inhibition of luteinizing hormone (LH) secretion in the male rat., *Horm. Behav.*, 6 (1975) 34-46.
128. Pfaff, D., y Zigmond, R., Neonatal androgen effects on sexual and non-sexual behavior of adult rats tested under various hormone regimes., *Neuroendocrinology.*, 7 (1971) 129-145.
129. Phoenix, Ch.H., Hypothalamic regulation of sexual behavior in male guinea pigs., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 54 (1961) 72-77.
130. Phoenix, Ch.H., Copenhaver, G., y Brenner, R., Scanning electron microscopy of penile papillae in intact and castrated rats., *Horm. Behav.*, 7 (1976) 217-227.
131. Pijnenburg, A.J., Honing, W.M., Van der Heyden, J., y Van Rossum, J., Effects of chemical stimulation of the mesolimbic dopamine system upon

- locomotor activity., *Europ. J. Pharmacol.*, 35 (1976) 45-58.
132. Randrup, A., y Munkrad, I., Special antagonism of amphetamine-induced abnormal behaviour., *Psychopharmacology.*, 7 (1965) 416-422.
133. Sachs, B., y Barfield, R.J., Temporal patterning of sexual behavior in the male rat., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 73 (1970) 359-364.
134. Schwab, R.S., y Zeiper, I., Effects of mood, motivation stress and alertness on the performance in Parkinson's disease., *Psychiat. Neurol.*, 150 (1965) 345-357.
135. Schwab, R.A., Akinesia paradoxa., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 31 (1972) 87-92.
136. Schwartz, N.B., y Kling, A., The effect of amygdaloid lesions on feeding, grooming and reproduction in rats., *Acta Neurovegetat.*, 26 (1964) 12-34.
137. Scott, J.W., y Leonard, C.M., The olfactory connections of the lateral hypothalamus in the rat, mouse and hamster., *J. Comp. Neurol.*, 141 (1971) 331-334.
138. Semans, J.H., y Langworthy, O.K., Observations on the neurophysiology of sexual function in the male cat., *J. Urol.*, 40 (1938) 836-846.
139. Snyder, S.H., Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis., *Arch. Gen. Psychiatry.*, 27 (1972) 169-179.
140. Soulaïrac, A., y Soulaïrac, M.L., Effects de lésions hypothalamiques sur le comportement sexuel et le tractus génital du rat mâle., *Ann. Endocrinol.*, 17 (1956) 731-745.
141. Soulaïrac, A., y Soulaïrac, M. L., (1957) citados en: Methodologic considerations in the study of animal sexual behavior., en: *Sexual Behavior Pharmacology and Biochemistry.*, Sandler y Gessa (eds.), Raven Press., New York., (1975) 99-116.

142. Spano, F.P., Hemo, M., Stefanini, E., Fresia, P., y Trabucchi., en: Receptors for neurotransmitters and Peptide Hormones., Pepeu, Kuhar y Enna (eds.), Raven Press., New York., (1980) 243-249.
143. Steinbach, E., y Kun, H., Transformation of male sex hormones in to a substance with the action of a female hormone., Lancet., 845 (1937).
144. Stone, C.P., Copulatory activity in adult male rats following castration and injections of testosterone propionate., Endocrinology., 24 (1939) 165-174.
145. Stricker, E.M., y Zigmond, M.J., Brain catecholamines and motivated behavior: Specific or nonspecific contributions?. en: Catecholamines: Neuropharmacology and central nervous system, Theoretical aspects., Uadin, Carlsson, Dahlstrom y Engel (eds.), Alan R. Liss., New York., (1984) 259-269.
146. Tagliamonte, A., Fratta, W., Del Fiacco, M., y Geasa, F.L., Possible stimulatory role of brain dopamine in the copulatory behavior of male rats., Pharmacol. Biochem. Behav., 2 (1974) 257-260.
147. Tisbell, L.E., y Larsson, K., Unimpaired sexual behavior of male rats after complete removal of the prostate and seminal vesicles., Invest. Urol., (1979).
148. Ungerstedt, U., Acta Physiol. Scand. (Suppl. 367)., (1971).
149. Ungerstedt, U., Central dopamine mechanism and behaviour. en: The Neurobiology of Dopamine., Horn y Westerink (eds.), Academic Press., London., (1979) 577-596.
150. Van Dis, H., y Larsson, K., Seminal discharge following intracranial electrical stimulation., Brain Res., 23 (1970) 381-386.
151. Vaughan, E., y Fischer, A.E., Male sexual behavior induced by intracranial electrical stimulation., Science., 137 (1962) 758-759.

152. Watchel, H., Ahlenius, S., y Anden, N., Effects of locally applied dopamine to the nucleus accumbens on the motor activity of normal rats and following methyltyrosine or reserpine., *Psychopharmacology.*, 63 (1979) 203-206.
153. Whalen, R.E., Beach, F.A., y Kuchn, R.E., Effects of exogenous androgen on sexually responsive and unresponsive male rats., *Endocrinology.*, 69 (1961) 373-380.
154. Wise, R.A., Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis., *Behav. Brain Res. Sci.*, 5 (1982) 39-88.
155. Young, W.C., The hormones and mating behavior., en: *Sex and Internal Secretions*. Young (ed)., Williams and Wilkins., Baltimore., (1961) 1173-1239.