

03062

20 ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
UNIDAD ACADÉMICA DE LOS CICLOS PROFESIONAL Y DE POSTGRADO
DEL COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES
(Instituto de Fisiología Celular)

ANSIEDAD Y CONDUCTA COPULATORIA EN LA RATA MACHO

por

Gabriel Roldán Roldán

Tesis para obtener el grado de Maestro en Investigación Biomédica Básica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D.F., Septiembre de 1990.



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ANSIEDAD Y CONDUCTA COPULATORIA EN LA RATA MACHO

Indice

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
Descripción de la Conducta Copulatoria en la Rata Macho	2
Regulación Neural de la Conducta Copulatoria	4
La Ansiedad: Aspectos Generales y Estudios en Animales	8
ANTECEDENTES	
Relación Entre la Ansiedad y la Conducta Sexual	11
METODO GENERAL	13
I) EFECTO DE LA MANIPULACION FARMACOLOGICA DE LA ANSIEDAD SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA	
Introducción	14
Procedimiento	14
Resultados	15
Discusión	19
II) PAPEL DE LA ANSIEDAD EN EL EFECTO FACILITADOR DEL INTERVALO FORZADO DE INTROMISION (IFI) SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA	
Introducción.....	22
Procedimiento	22
Experimento 1: Efecto de Ansiolíticos y Ansiogénicos Benzodiazepínicos sobre el IFI	23
Experimento 2: Efecto de Agonistas y Antagonistas GABAérgicos Sobre el IFI	28
Experimento 3: Efecto de Ansiolíticos Serotoninérgicos Sobre el IFI	31
Experimento 4: Efecto de Agonistas Serotoninérgicos no Ansiolíticos Sobre el IFI	33
Discusión.....	34
REFERENCIAS	41

RESUMEN

Se realizaron dos estudios para evaluar la influencia de la ansiedad sobre la conducta sexual en la rata macho. En el primero se observó que la benzodiazepina ansiolítica diazepam inhibe la conducta sexual, probablemente a través de un efecto miorrelajante. Por otro lado, la droga ansiogénica Zk 39106, facilita la cópula a dosis bajas, pero la inhibe a altas, por un mecanismo específico a nivel cerebral.

En el segundo estudio, se realizó la caracterización farmacológica de un modelo de ansiedad sexual denominado intervalo forzado de intromisión (IFI). Así, el tratamiento con varios tipos de drogas ansiolíticas (benzodiazepinas, pentobarbital y buspirona) que actúan sobre distintos sistemas de neurotransmisión, revierten el efecto facilitador que se presenta en la conducta copulatoria bajo estas condiciones. Sin embargo otras drogas con propiedades ansiolíticas fueron incapaces de bloquear dicha facilitación.

Los datos de ambos estudios sugieren que la ansiedad moderada facilita la expresión de la cópula, permitiendo al animal eyacular rápidamente, mientras que la ansiedad extrema impide que se inicie el apareamiento.

Se discuten ambos estudios en términos de los posibles mecanismos neurales que median estos efectos. Igualmente se hace énfasis en el significado biológico que probablemente tiene este fenómeno. Por último, se discuten algunas implicaciones clínicas en relación a la ansiedad y la actividad sexual.

INTRODUCCION

La presente tesis forma parte de una serie de investigaciones encaminadas a dilucidar la relación que existe entre la ansiedad y la conducta sexual masculina. En este trabajo, se abordan exclusivamente las alteraciones que provoca la ansiedad sobre la cópula, dejando de lado los aspectos relacionados con las modificaciones que se presentan en la ansiedad a lo largo de las distintas fases reproductivas en la hembra, e incluso durante la actividad sexual (Fernández-Guasti, et al. 1989c, 1990c).

Este trabajo se divide en dos partes: en la primera, se analizaron los efectos que tienen varios fármacos que modifican los niveles de ansiedad sobre la conducta copulatoria, y los posibles mecanismos neurales que intervienen en los mismos. En la segunda, se hizo la caracterización farmacológica de un modelo conocido como intervalo forzado de intromisión con el fin de averiguar si los efectos estimuladores que esta manipulación induce sobre la conducta sexual tienen relación con alteraciones en los niveles de ansiedad. Los resultados de ambos trabajos, aunque se discuten por separado, se integran formando una unidad conceptual. Se hace énfasis, asimismo, sobre los aspectos básicos en la discusión de los hallazgos, aunque también se discuten algunas implicaciones clínicas.

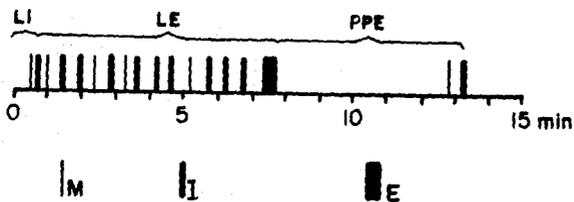
Descripción de la Conducta Copulatoria

La conducta sexual masculina en la rata consta básicamente de tres patrones estereotipados llamados monta, intromisión y eyacuación. En la monta el macho se aproxima a la parte posterior de la hembra posándose sobre la grupa y realiza movimientos pélvicos, pero no consigue la inserción del pene en la vagina. La desmonta es lenta y generalmente se sigue de acicalamiento genital. El patrón de intromisión es muy similar al de monta, pero se diferencia de ésta en que al lograr la penetración vaginal, el macho presenta una sacudida rápida hacia atrás que resulta en la desmonta. Por último, el patrón eyaculatorio, durante el cual hay una intromisión peneana y emisión de semen, se caracteriza porque el macho no desmonta rápidamente una vez lograda la penetración, sino que permanece asido con firmeza a la hembra por unos segundos, los movimientos pélvicos son más vigorosos y se observan ligeras flexiones de los cuartos traseros. Después de la intromisión y la eyacuación siempre hay acicalamiento genital (Larsson, 1979).

Durante el apareamiento ocurren varias montas e intromisiones antes de alcanzar la eyacuación. Una vez que el macho eyacula, se mantiene alejado de la hembra, postrado y en actitud de reposo por unos minutos antes de reiniciar la cópula. A este intervalo se le denomina período posteyaculatorio. Al conjunto de eventos (montas, intromisiones y eyacuación) que ocurren desde el inicio de la cópula hasta que termina el intervalo posteyaculatorio se le denomina serie copulatoria. Una rata adulto puede alcanzar entre seis y ocho eyacuaciones en promedio antes de quedar sexualmente exhausto (Dewsbury, 1966; Larsson, 1979).

De este modo, la conducta sexual se organiza en periodos alternados de actividad (series copulatorias) e inactividad (intervalo posteyaculatorio) como se ilustra en la esquema 1.

El análisis cuantitativo de esta conducta se basa en que tanto el número de montas e intromisiones como la secuencia temporal en que se presentan no varía sustancialmente entre individuos de la misma cepa bajo condiciones constantes, lo cual la hace sumamente reproducible. A partir de los patrones conductuales descritos, se han catalogado una serie de parámetros para su estudio, mismos que a continuación se describen: el número de montas y el de intromisiones acumuladas en cada serie copulatoria; la latencia de intromisión (el tiempo que transcurre desde el momento en que se introduce la hembra junto con el macho hasta que este logra la primera intromisión); la latencia de eyaculación (el tiempo desde la primera intromisión hasta que el animal eyacula); el periodo posteyaculatorio (que es el tiempo comprendido entre cada eyaculación y la primera intromisión de la siguiente serie), y el intervalo interintromisión, una medida derivada que se obtiene dividiendo la latencia de eyaculación entre el número de intromisiones y nos da idea de la frecuencia promedio con la que éstas se llevan a cabo a lo largo de cada serie (Larsson, 1979; Sachs & Meisel, 1988).



ESQUEMA 1. Patrón de la conducta sexual masculina en la rata. Los parámetros que se describen son: número de montas (M) y de intromisiones (I), latencia de intromisión (LI), latencia de eyaculación (LE) y período posteyaculatorio (PPE). El intervalo interintromisión (III) se obtiene dividiendo la latencia de eyaculación entre el número de intromisiones.

Debido a que la función de la cópula es fertilizar a la hembra, erróneamente se supuso que la eyaculación por sí misma era el evento determinante para dicha fertilización. Por ende, cualquier manipulación resultante en la reducción del número de montas e intromisiones o del tiempo en el cual se desarrollan se ha interpretado como una "facilitación" de la conducta sexual, mientras que el incremento o alargamiento de los mismos tiene un significado "inhibitorio". Estas consideraciones carecen en parte de fundamento biológico real, ya que se ha demostrado que el número de intromisiones y la latencia de eyaculación juegan un papel esencial en la probabilidad de que la hembra quede preñada (Adler & Zoloth, 1970; Erskine et al., 1989). Así, aquellas manipulaciones que reducen estos parámetros en extremo provocan una disminución en el porcentaje de embarazos. No obstante, esta interpretación (facilitadora o inhibidora) de la conducta sexual

masculina resulta muy operativa y por ello se sigue utilizando. En el presente trabajo se mencionaran ambos términos en referencia exclusivamente a la eyaculación.

Al igual que cualquier otro patrón de comportamiento, la conducta copulatoria es el resultado de la interacción de diversos factores externos (ambientales) e internos (intrínsecos) al organismo. Entre los factores externos que afectan la cópula están el ciclo luz-obscuridad (Dewsbury, 1968; Larsson, 1956), las conductas proceptiva y receptiva de la contraparte femenina (Madlafousek, et al., 1970; Larsson, 1973), la cópula individual o grupal (Larsson, 1956; McClintock, et al., 1982), la estimulación sensorial inespecífica del macho por diversos procedimientos como el manoseo (Larsson 1963), los choques eléctricos (Barfield & Sachs, 1968; Caggiula & Eibergen, 1969; Sachs & Barfield, 1974) y manipulaciones dolorosas (Crowley, et al., 1973).

Dentro de los factores internos más importantes se encuentran la edad dentro del período de madurez sexual (Spruijt, et al., 1989), la experiencia copulatoria (Larsson, 1956), el estado hormonal (Beyer, 1979; Davidson, 1966) y, desde luego, la integración neural de los estímulos ambientales, cuya percepción a través de los sentidos es determinante en la ejecución de esta conducta y tiene diferente impacto sobre la misma. Los estímulos olfativos son los más importantes para su inicio y consolidación, ya que la privación de la olfacción por diversos métodos resulta en la incapacidad permanente para presentar conducta de apareamiento en animales vírgenes, mientras que en animales con experiencia sexual origina distintos grados de inhibición dependiendo del sitio de lesión (Larsson, 1971, 1975; Meisel, 1982). Por otro lado, se ha reportado la emisión de vocalizaciones ultrasónicas en el rango de los 22 a 40 KHz, tanto por el macho como por la hembra a lo largo de las distintas fases de esta conducta (Barfield & Geyer, 1972; White & Barfield, 1987). La alteración de dichos patrones de ultrasonido puede modificarla (Thomas, et al., 1982).

La información fótica no parece tener relevancia en la rata, ya que la sección de los nervios ópticos no provoca cambios, y si lo hace, incrementa la actividad sexual (Larsson, 1979). Por último, la información sensorial genital ejerce una gran influencia sobre la conducta sexual. La reducción o eliminación de los estímulos aferentes de los genitales por remoción o desensibilización del glándula (Carlsson & Larsson, 1964) o la transección de los nervios pudendos (Lodder, 1976; Lodder & Zeilmaker 1976), impiden el apareamiento o lo entorpecen sensiblemente.

Regulación Neural de la Conducta Copulatoria

En vista de que la literatura sobre este tópico es muy extensa y que se han publicado excelentes revisiones al respecto (Aron, 1984; Larsson, 1979; Sachs & Meisel, 1988), se resumen aquí, de manera breve aunque limitada, los aspectos más relevantes sobre la regulación neural de la conducta sexual masculina en la rata.

Tradicionalmente, el estudio del control neural de diversas conductas y funciones se ha realizado mediante tres técnicas principales: la lesión (localizada o no) de diferentes áreas cerebrales, la estimulación y/o

el registro de la actividad eléctrica de las mismas y la modificación de la comunicación neuronal (neurotransmisión) mediante drogas y toxinas. La conducta sexual no es la excepción. Básicamente, los estudios de lesión han revelado que en los roedores, las áreas relacionadas con la percepción e integración olfativa y su conexión con algunas regiones límbicas, corticales y principalmente hipotalámicas son esenciales en el control de la cópula. Así, la ablación de la corteza frontal (Beach 1940), en particular el área precentral sensorial-motriz inhibe la conducta sexual (Larsson 1962, 1964), en tanto que las lesiones de la corteza piriforme inducen un síndrome de "hipersexualidad" denominado de Kluver-Bucy (Green, et al., 1957). Dentro de las estructuras subcorticales podemos destacar la participación del hipotálamo anterior (Heimer & Larsson, 1966/67), la amígdala corticomedia (Giantonio, et al., 1970; Harris & Sachs, 1975) y sus conexiones aferentes y eferentes a través de la estria terminalis (Emery & Sachs, 1976) y el fascículo medio del cerebro anterior (Caggiula & Hoebel, 1966).

La idea de que el hipotálamo participa preponderantemente en la integración de diversas conductas, entre ellas la sexual, es relativamente antigua (Bard, 1940). Así, las lesiones del hipotálamo posterior y los cuerpos mamilares provocan atrofia gonadal y supresión de la conducta copulatoria, mientras que las del hipotálamo lateral no la alteran en absoluto (Soulairac & Soulairac, 1956; Heimer & Larsson, 1966/67). Brookhart y Dey (1941) observaron por vez primera que las lesiones del hipotálamo anterior suprimen la conducta sexual masculina, sin interferir con el eje hormonal hipotálamo-hipófisis-gonadas. Dichas observaciones fueron confirmadas posteriormente por Soulairac y Soulairac (1956) y Larsson (1964). Numerosas investigaciones han demostrado que el continuo área preóptica media-hipotálamo anterior (APOM) es una zona cerebral esencial en la integración de esta conducta en la rata (Ágmo, 1977; Giantonio, et al., 1970; Ginton & Merari, 1977; Heimer & Larsson, 1966/67; Larsson & Heimer, 1964; Lisk, 1968; Twiggs, et al., 1978) y muchos otros mamíferos (Bean, et al., 1981; Commins & Yahr, 1984; Hart, 1974; Hart, et al., 1973; Phoenix, 1961; Powers, et al., 1987; Slimp, et al., 1978). Esta estructura, o su representación análoga en el hipotálamo de vertebrados inferiores, interviene en el control de la conducta sexual en peces (Demski & Knigge, 1971), anfibios (Schmidt, 1968) y aves (Barfield, 1969; Hutchinson, 1971). Por otro lado, la estimulación eléctrica del APOM facilita la actividad sexual (Hillarp, et al., 1954; Malsbury, 1971; Merari & Ginton, 1975). Los experimentos de lesión, transección mediante cortes quirúrgicos hipotalámicos y estimulación eléctrica sugieren que el APOM controla la expresión de la conducta copulatoria a través de su conexión con el hipotálamo lateral y las fibras descendentes del fascículo medio del cerebro anterior (Caggiula, 1970; Caggiula, et al., 1973; Paxinos & Bindra, 1973).

La destrucción de la amígdala corticomedia provoca, asimismo, efectos inhibitorios marcados (Giantonio, et al., 1970; Harris & Sachs, 1975; Sachs, 1978). Las lesiones tanto de las fibras (Paxinos, 1976) como del núcleo de la estria terminalis (Emery & Sachs, 1976; Lehman, et al., 1983), al igual que el corte de las vías ventrales eferentes de la amígdala corticomedia (Lehman, et al., 1983) inducen deficiencias copulatorias similares a las observadas por la lesión de este núcleo amigdalino, sugiriendo que la estria terminalis sirve como relevo principal de la información proveniente de la amígdala hacia el APOM.

El hipocampo no parece jugar un papel determinante en la conducta copulatoria (Bermant, et al., 1968; Dewsbury, et al., 1968). Sin embargo, se ha observado disminución en la frecuencia, aumento en la amplitud y desincronización de ritmo teta hipocampal asociado a la intromisión y la eyaculación (Kurtz & Adler, 1973). Por otro lado, la sección entre la unión del mesencéfalo y el diencefalo resulta en un drástico incremento en la actividad sexual en forma permanente (Heimer & Larsson, 1964). Cambios similares se han observado después de la lesión localizada de la porción rostral del mesencéfalo (Barfield, et al., 1975) sugiriendo que se trata de una zona de control inhibitorio. Finalmente, el sistema olfatorio juega un papel no sólo sensorial, sino también integrativo en la regulación de la cópula, que se manifiesta claramente durante la adquisición de experiencia sexual (Larsson, 1975; Meisel, et al., 1982). La interrupción de este sistema a diferentes niveles provoca deficiencias copulatorias severas en varios roedores (Devor, 1973; Larsson, 1975; Meisel, et al., 1982; Murphy, 1970).

En resumen, los datos obtenidos con técnicas de lesión y estimulación, fundamentan la idea de que la conducta sexual masculina depende principalmente de dos sistemas opuestos, uno estimulador y el otro inhibitorio. El mecanismo estimulador parece estar centrado en el AFQM y núcleos adyacentes como el de la estria terminalis, que a su vez recibe aferencias de varios sistemas sensoriales, de los cuales la olfacción parece ser el más importante para los roedores. Las vías eferentes del AFQM descienden por el fascículo medio del cerebro anterior hacia diversos centros motores del tallo cerebral. El mecanismo inhibitorio está localizado en forma más difusa pero evidentemente tiene conexión o vías de paso entre el mesencéfalo y el diencefalo.

Como es bien sabido, las hormonas gonadales son indispensables para cualquier manifestación de actividad sexual. Por ello, un marco conceptual idóneo para investigar el control neuroquímico de la conducta copulatoria es aquel que considere las interacciones entre dichas hormonas y los diferentes transmisores del sistema nervioso central. Sin embargo, mucho del conocimiento actual en torno al papel de los mensajeros químicos que intervienen en esta conducta proviene de estudios avocados por separado a unas u otros.

A partir de los años 60s, se han realizado múltiples investigaciones sobre la participación de algunos neurotransmisores en la cópula, la mayoría de ellos centrados en las monoaminas (norepinefrina, dopamina y serotonina).

La norepinefrina ejerce, en general, una influencia facilitadora sobre la conducta de apareamiento, ya que diversos compuestos que estimulan la transmisión noradrenérgica provocan una reducción del intervalo interintromisión y la latencia de eyaculación e incrementan la proporción de animales sin experiencia sexual que consiguen eyacular (Clark, et al., 1984, 1985a, 1985b). Por el contrario, el antagonismo de los receptores alfa-1 resulta en una inhibición de la cópula (Clark, et al., 1985a, 1985b).

En cuanto al sistema dopaminérgico, el panorama es muy similar. El aumento del contenido cerebral de dopamina por la administración de su precursor, la L-DOPA, o la estimulación directa de los receptores dopaminérgicos usando varios agonistas, facilitan la cópula al disminuir el número de intromisiones, la latencia de eyaculación y el período posteyaculatorio (Ahlenius, et al., 1982; Ahlenius & Larsson,

1984a; Hlinak, et al., 1983; Paglietti, et al., 1978; Tagliamonte, et al., 1974); los antagonistas por su parte, provocan efectos contrarios, es decir, inhibitorios, y en ocasiones son capaces de bloquear los de los agonistas (Paglietti, et al., 1978; Tagliamonte, 1974).

Otro neurotransmisor muy estudiado es la serotonina. El incremento de la actividad serotoninérgica utilizando métodos farmacológicos, como la administración de su precursor, el 5-hidroxitriptofano (5-HTP; Malmnas, 1973; Ahlenius, 1980), inhibidores de su degradación (Dewsbury, et al., 1972), bloqueadores de su recaptura (Ahlenius, et al., 1979) y agonistas directos de los receptores postsinápticos (Malmnas, 1973; Svensson & Hansen, 1984) entorpece la ejecución del apareamiento al prolongar la latencia de eyaculación y aumentar el número de montas e intromisiones, además de reducir el porcentaje de animales que logran eyacular. Por el contrario, la disminución del tono serotoninérgico por efecto de inhibidores de su síntesis (Ahlenius, et al., 1971; Mitler, et al., 1972; Salis & Dewsbury, 1971) y vesiculación en la terminal sináptica (Dewsbury & Davies 1970, Dewsbury 1972), así como la lesión específica de sus fibras con toxinas (Sodersten, et al., 1978; Larsson & Ahlenius, 1986) facilitan la eyaculación e inducen la expresión de esta conducta en animales sexualmente inactivos. Aparentemente, el subtipo de receptor 51B media los efectos inhibitorios de la serotonina endógena, ya que el tratamiento con agonistas específicos del mismo, resulta en acciones muy similares a las de dicho neurotransmisor (Fernández-Guasti, et al., 1989a). Paradójicamente, los agonistas del receptor 51A reducen dramáticamente el número de montas e intromisiones y la latencia de eyaculación (Ahlenius & Larsson 1984b; Larsson & Ahlenius, 1986) sugiriendo un efecto farmacológico más que fisiológico. En fechas recientes se ha puesto de manifiesto el papel del ácido gamma aminobutírico (GABA). Este neurotransmisor inhibe la actividad copulatoria. De tal suerte la disminución de su síntesis o el antagonismo del receptor GABAa provocan la reducción de casi todos los parámetros de la conducta sexual (Fernández-Guasti, et al., 1986a, 1986b), en tanto que el incremento de la actividad GABAérgica mediante el bloqueo de su degradación, o la estimulación directa con agonistas (Fernández-Guasti et al., 1986b) impide que se inicie la cópula. El receptor GABAB tiene, aparentemente, una influencia inhibitoria a nivel espinal (Bitran et al., 1989).

En cuanto a la acetilcolina, los resultados no son concluyentes y más bien parecen indicar que este neurotransmisor ejerce sus efectos inespecíficamente a nivel periférico (Ágmo, 1976).

Poco se sabe sobre la regulación de esta conducta a través de sistemas peptidérgicos, entre los cuales, los opioides han sido los más estudiados. La estimulación a nivel cerebral y espinal del sistema opioide entorpece o suprime la conducta sexual (Gessa, et al., 1979; Pfaus & Gorzalka, 1987). Otros péptidos que se han estudiado son el factor liberador de la hormona luteinizante (LHRH), cuyos efectos son contradictorios y difíciles de explicar puesto que modifica los niveles endógenos de testosterona (Dorsa & Smith, 1980); la prolactina, que disminuye o elimina la actividad sexual a largo plazo (Bailey, et al., 1984; Doherty, et al., 1985); la vasopresina, con efectos controversiales (Kihlstrom & Ágmo, 1974); el péptido vasoactivo intestinal (VIP), que presenta acciones periféricas sobre la erección muy evidentes (Willis, et al., 1983), y el neuropéptido Y, con actividad inhibitoria (Clark, et al., 1985a).

Esta idea general del papel que juegan los distintos neurotransmisores

en la conducta sexual masculina es una simplificación de la realidad. El panorama se complica si consideramos la variedad cada vez mayor de receptores y mecanismos de acción que se han descrito para cada uno de los sistemas mencionados y las interacciones que evidentemente se dan entre ellos. Conviene tener en cuenta lo anterior al hacer conclusiones en este sentido.

La Ansiedad: Aspectos Generales y Estudios en Animales

La experiencia de ansiedad nos es familiar a todos los seres humanos. Operacionalmente, se puede definir como un estado emocional de intranquilidad y excitación nerviosa cuya característica fundamental es una gran aprehensión hacia los estímulos del entorno, que provoca una respuesta exagerada a los mismos (DSM-IIIR, 1987; Klain & Rabkin, 1981). Esta hiperexcitabilidad genera, a su vez, una serie de reacciones vegetativas, como taquicardia, sudoración, aumento del peristaltismo gastrointestinal, tensión muscular, etc. (Klain & Rabkin, 1981). En un contexto puramente biológico, se considera que la ansiedad es una manifestación natural de alerta, la cual proporciona al animal un mecanismo de adecuación ante condiciones adversas (Spielberger, 1976; Tallman, 1980). Por tal motivo, se ha propuesto que tiene un significado adaptativo e incluso evolutivo (Spielberger, 1976). En los humanos, sin embargo, cuando la respuesta de ansiedad es desmesurada o sostenida durante un tiempo largo, se interpreta como una patología (DSM-IIIR).

Algunos autores han establecido una diferencia entre la ansiedad y el miedo o temor, argumentando que en la primera el factor desencadenante es desconocido, mientras que en el segundo caso existe un estímulo aversivo o peligroso -fácilmente reconocible- responsable de dicha reacción (Rosemberg, 1985). No obstante, esta distinción es un tanto artificial, ya que en la caracterización clínica de algunos tipos de ansiedad el estímulo aversivo está, o estuvo alguna vez presente (e.g., en la ansiedad postraumática; DSM-IIIR). Además, no hay una diferencia clara entre las alteraciones que provocan estos dos estados emocionales sobre las reacciones fisiológicas y conductuales de los sujetos que los experimentan, sugiriendo que ambos están regulados de manera similar. Atendiendo a esta distinción, la posibilidad de que la ansiedad se presente en animales queda completamente descartada, lo cual la hace reduccionista y antropocéntrica. En todo caso, en la ansiedad humana el factor cognitivo-racional juega un papel que no se puede detectar o percibir en la llamada "ansiedad animal". De hecho, este último término podría ser arriesgado si tomamos en cuenta la posición anterior. En psicofisiología experimental, empero, no existe un sólo modelo animal de ansiedad en donde el factor desencadenante sea desconocido (Treit, 1985). En opinión de otros autores, estas dos definiciones no obedecen a un hecho biológico real (Treit, 1985; Lister, 1990), y mantienen una posición más abierta suponiendo que este estado emocional se regula de manera análoga en animales y humanos. En el presente trabajo el concepto de ansiedad tiene esta última connotación.

La regulación neurofisiológica de la ansiedad, al igual que la de muchos otros padecimientos psiquiátricos, dista mucho de ser entendida. Sin embargo, la farmacología de dicha alteración ha avanzado en forma relativamente rápida y en la actualidad se cuenta con una amplia gama de compuestos y drogas que pueden modificarla. En la investigación básica, se han utilizado estas sustancias como herramientas para su estudio. No es casual, pues, que los modelos animales de ansiedad estén basados casi exclusivamente en criterios farmacológicos (Treit, 1985; Lister, 1990), a un grado tal que la caracterización de un modelo de ansiedad en animales prácticamente equivale a demostrar que una variedad de fármacos con propiedades ansiolíticas son capaces de modificar una reacción o una conducta que se supone, se da en respuesta a ella. Así, se han propuesto una infinidad de modelos entre los cuales, aquellos basados en reacciones naturales o "filogenéticamente preformadas" del animal parecen ser los más útiles. Treit (1985), propuso tres criterios para considerar a un modelo como indicador específico de estados de ansiedad; estos criterios son el de correlación farmacológica, isomorfismo y homología. El primero se refiere a la similitud que debe existir entre el modelo y la práctica clínica en cuanto a la sensibilidad para evaluar este tipo de fármacos, es decir, el modelo debe responder a fármacos ansiolíticos de manera dosis-dependiente y con una potencia relativa comparable a la que se observa en humanos. El punto nodal de este criterio es que el modelo debe ser capaz de distinguir entre drogas ansiolíticas y otras que no tengan esta propiedad, en otras palabras, debe ser selectivo. Aunque es difícil comparar la ansiedad en animales y la humana, es posible establecer algunos elementos comunes y suponer tentativamente, que ambas están reguladas de manera análoga; a esto se refieren los criterios de isomorfismo y homología, basándose en las semejanzas que deben existir entre las condiciones y el contexto en que se encuentran tanto animales como humanos en el momento de experimentar la ansiedad, así como el tipo de estímulo que desencadena la reacción o conducta que estamos observando.

En cuanto a los sustratos neuroanatómicos que probablemente desempeñan un papel importante en la regulación de la ansiedad podemos destacar varias estructuras límbicas, principalmente la amígdala y el circuito septo-hipocampal (Kuhar, 1986). Se ha sugerido con base en experimentos quirúrgicos que la corteza frontal modula la actividad del sistema límbico en este sentido (Nauta, 1971). Por otro lado, los sistemas monoaminérgicos ascendentes participan en esta alteración emocional; en relación a la serotonina, las neuronas del núcleo dorsal del raquídeo que proyectan profusamente hacia la amígdala y el hipocampo entre otras áreas límbicas, parecen ser determinantes (Iversen, 1983). Las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas que inervan el cerebro anterior pueden estar también involucradas, ya que el estrés incrementa el recambio de este neurotransmisor en la corteza frontal, el cual se suprime por la inyección de benzodiazepinas (Iversen, 1983). El locus coeruleus es un núcleo rostral del puente que contiene células noradrenérgicas. Diversos estudios han implicado a esta zona en la regulación del miedo o la ansiedad ya que su estimulación eléctrica o farmacológica provoca reacciones características de este estado emocional, mientras que algunos antagonistas noradrenérgicos son ansiolíticos (Kuhar, 1986). Las conexiones neuroanatómicas del locus coeruleus sugieren que este núcleo es una estación de relevo del sistema de alarma-ansiedad, ya que

recibe inervación periférica y proyecta hacia la corteza cerebral que esta encargada de registrar el "significado" o la relevancia de los estímulos. También inerva estructuras límbicas tales como el hipotálamo, la amígdala y el hipocampo.

Otros estudios utilizando la aplicación tópica en áreas cerebrales restringidas de diversas drogas indican que la amígdala, el hipotálamo ventromedial, los cuerpos mamilares, la corteza frontal, el hipocampo y la sustancia gris periacueductal, median la actividad ansiolítica de las mismas (Chopin & Briley, 1987; Graef & Rawlins, 1980; Graef, et al., 1986). El análisis por tomografía por emisión de positrones (PET) también indica la participación del giro hipocampal y la corteza frontal (Reiman, et al., 1984).

Como resultado de los experimentos farmacológicos, se han encontrado suficientes evidencias para involucrar a varios neurotransmisores en la ansiedad. El GABA es quizá el más estudiado, ya que los efectos de las drogas ansiolíticas por excelencia, las benzodiacepinas, están mediados a través del receptor GABA_A. Además, algunos autores han encontrado propiedades anticonflicto de este neurotransmisor y sus agonistas (Costa et al., 1975; Haefely, 1985). Recientemente, se ha demostrado la participación directa e indirecta del sistema serotoninérgico, dado que varios agonistas del receptor tipo 5A (en particular la buspirona) muestran una clara actividad ansiolítica y, por otro lado, se han reportado modificaciones en este sistema durante el tratamiento con benzodiacepinas (Chopin & Briley, 1987; Graef, et al., 1986; Johnston & File, 1986).

Los estudios en torno a la noradrenalina y la dopamina son más escasos, sin embargo, como se dijo anteriormente, juegan un papel determinante en los núcleos mesencefálicos y pontinos que integran la respuesta de ansiedad.

Relación Entre la Ansiedad y la Conducta Sexual Masculina

No obstante el precedente freudiano sobre la importancia que tiene la vida sexual en los trastornos emocionales, la relación que existe entre la conducta sexual y la ansiedad es un aspecto de la psicobiología poco estudiado. La mayoría de los datos provienen de la práctica clínica y en ocasiones de reportes anecdóticos, si bien sugerentes, poco confiables por su falta de formalidad. La idea de que esta alteración emocional provoca modificaciones de la conducta copulatoria es relativamente antigua; Abraham, en 1927, público la participación de la ansiedad en la eyaculación precoz con un enfoque organico-funcional. Freud había encontrado asimismo un claro vínculo entre la angustia y las patologías sexuales, aunque obviamente, sus conclusiones al respecto cayeron siempre dentro del esquema conceptual del psicoanálisis (Freud, 1959).

La creciente incidencia de este padecimiento, ha motivado investigaciones más detalladas en torno a sus efectos sobre la cópula, sin embargo, la mayoría se han centrado en aspectos epidemiológicos y terapéuticos; debido a eso, muchos estudios son poco concluyentes y casi nunca explicativos del fenómeno mismo. A partir de los trabajos clásicos de Masters y Johnson (1970), se inicia el estudio sistemático sobre este tema. Así, las investigaciones clínicas han revelado que la ansiedad provoca disfunciones sexuales tanto apetitivas (de la excitación sexual), como consumatorias (de la ejecución misma de la cópula). Varios autores han reportado que la ansiedad aguda desencadenada por eventos asociados al coito es un factor determinante en la eyaculación precoz psicogénica (Cooper, 1969; Norton & Jehu, 1984). En estos casos se considera que se trata de un estado de ansiedad moderada suficientemente manejable como para permitir la actividad sexual. Sin embargo, en otros casos, puede llegar a un extremo e incluso convertirse en fóbica, provocando pérdida de interés o aversión al contacto sexual, manifestado en diversas formas de impotencia (Kaplan, 1974; Norton & Jehu, 1984).

Por otro lado, algunas manipulaciones que reducen los niveles de ansiedad, como la "desensibilización sistemática", se han utilizado con éxito para el tratamiento de la eyaculación precoz (Jones, et al., 1972). Igualmente, se ha observado que la inhibición de la actividad sexual debida a la ansiedad cede al tratamiento con fármacos y técnicas ansiolíticas (Killman & Auerback, 1979; Kockott, et al., 1975). Como resultado de estos estudios, se ha llegado a considerar a la ansiedad como el principal factor etiológico en las disfunciones sexuales tanto en hombres como en mujeres (Norton & Jehu, 1984; Patterson & O'Gorman, 1989).

Los hallazgos en investigación básica son mucho más escasos. Beach y cols. (1956), reportaron que la aplicación de choques eléctricos en la piel provoca un efecto bifásico sobre la cópula en la rata: los choques de baja intensidad provocan una reducción del número de intromisiones, mientras que los más intensos suprimen los intentos por copular. Estos autores concluyeron que un estado similar a la ansiedad o el miedo podría

estar relacionado con dicho efecto. Posteriormente, el mismo grupo reportó que la "ansiedad situacional" inducida mediante el condicionamiento aversivo al lugar en donde se realiza la cópula, provoca la misma facilitación de la conducta de apareamiento, al reducir las intromisiones previas a la eyaculación (Beach & Fowler, 1959). En otros estudios se ha descrito que obstaculizar la conducta copulatoria por diversos métodos puede provocar un aumento en la excitación sexual (Gerall, 1958; Larsson, 1956; Stone, et al., 1935), pero no se ha involucrado a la ansiedad como tal en la mediación de esos efectos, si acaso, se ha referido un estado de "frustración". Recientemente, se ha publicado que al aparear estímulos aversivos con la cópula se reduce o suprime la actividad sexual (Peters, 1983, 1989). Asimismo, se ha observado que la exposición a estímulos ansiogénicos inhibe la cópula en caballos. En vista de que dichos efectos se previenen por el pretratamiento con diazepam los autores sugieren la participación de la ansiedad (McDonnell, et al., 1985, 1986).

En resumen, los resultados de las investigaciones básicas y clínicas apoyan la hipótesis de que los estados moderados de ansiedad pueden facilitar la ejecución de la conducta sexual, en tanto que los estados extremos tienen una influencia inhibitoria.

METODO GENERAL

Se utilizaron ratas Wistar de ambos sexos entre 250 a 400 g. de peso, habituadas a un ciclo de iluminación invertido de 12:00 h. luz y 12 h. oscuridad, iniciando el fotoperíodo a las 10:00 hrs., y con acceso libre a agua y comida. A los machos se les permitió copular con hembras receptivas al menos tres veces antes del inicio de los experimentos a fin de que adquirieran experiencia sexual. Sólo aquellos animales que tuvieron una latencia de eyaculación menor de 15 minutos se incluyeron en el estudio. Las hembras utilizadas como estímulo se indujeron a un estro artificial mediante la administración secuencial de valerianato de estradiol (5 µg/rata, s.c.) seguido, 44 h. después, de progesterona (1.5 mg/ rata, s.c.). Los esteroides se diluyeron en aceite de maíz. El registro de la conducta sexual se realizó por parejas, 4 h. después de la inyección de progesterona y 2 h. posteriores al inicio del escotoperíodo, utilizando luz roja de baja intensidad. El macho se introdujo en una arena circular transparente (cajas de Jordan-Beach) de 70 cm. de diámetro por 65 de alto, 3 minutos antes que la hembra receptiva, permitiendo así que se habituara al entorno. Los parámetros conductuales registrados fueron: el número de montas (M), e intromisiones (I), las latencias de intromisión (LI) y eyaculación (LE) y el período posteyaculatorio (PPE), de la primera serie copulatoria. En diseños experimentales particulares, los eventos conductuales registrados se detallan posteriormente.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron diversas pruebas no paramétricas, debido a que los parámetros medidos expresan valores discretos, y dependen de un tiempo arbitrario de observación (latencia de eyaculación menor de 15 minutos).

Para los experimentos en cuadro latino, se usó el análisis de varianza de Friedman, seguido de la prueba T de Wilcoxon, ya que los grupos fueron dependientes. En el caso de grupos independientes, se utilizó el análisis de varianza de Kruskal-Wallis, seguido de la prueba U de Mann-Whitney.

I) EFECTO DE LA MANIPULACION FARMACOLOGICA DE LA ANSIEDAD SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO

Introducción

Como se indicó en la sección precedente, los escasos estudios clínicos y experimentales realizados en esta línea, parecen indicar que la ansiedad provoca un efecto bifásico sobre la conducta sexual masculina. Así, los estados de ansiedad moderada pueden facilitar la consecución de la eyaculación, tanto en humanos (Norton & Jehu, 1984), como en animales (Beach & Fowler, 1959) mientras que la ansiedad extrema inhibe la actividad sexual (McDonnell, 1985; Patterson & O'Gorman, 1989).

Por otro lado, en el estudio de la ansiedad las estrategias farmacológicas resultan de gran utilidad, ya que se puede manipular este estado emocional utilizando diversos compuestos. Así, se han caracterizado tres tipos principales de drogas que interactúan con el receptor benzodiazepínico y provocan modificaciones en la ansiedad: Los agonistas, representados por las benzodiazepinas y con propiedades ansiolíticas; los agonistas inversos, como algunas beta-carbolinas (entre ellas la Zk 39106), las cuales tienen un espectro de actividad exactamente opuesto a las benzodiazepinas, incluyendo la inducción de ansiedad y, finalmente, los antagonistas entre los que destacan algunas imidazodiazepinas como el Ro15-1788, capaces de bloquear tanto los efectos de los agonistas como de los agonistas inversos, sin alterar los niveles de ansiedad per se (Haefely, 1985).

El presente trabajo tiene por objeto analizar la conducta sexual bajo diferentes condiciones de ansiedad: incrementada por la acción de la Zk 39106 o disminuida por la del diazepam. Asimismo, establecer la especificidad del receptor benzodiazepínico cerebral en los efectos de estas drogas realizando experimentos de interacción con Ro15-1788.

Procedimiento

Se utilizaron los siguientes fármacos: La benzodiazepina ansiolítica, diazepam, la beta carbolina ansiogénica, Zk 39106 y el antagonista selectivo del receptor benzodiazepínico central, Ro15-1788. El diazepam se disolvió en propilén-glicol al 40 % v/v y solución salina; el Ro15-1788 se suspendió en agua destilada con una gota de tween 80, y la Zk 39106 se suspendió en agua destilada con dimetil sulfóxido al 1.25% v/v mas 150 μ l de tween 80. El Ro15-1788 y la Zk 39106 se agitaron vigorosamente antes de su aplicación con el fin de asegurar una suspensión uniforme. Todas las drogas se inyectaron por vía intraperitoneal en un volumen de 2 ml/kg. Las latencias de observación fueron de 30 minutos para el diazepam y el Ro15-1788 y de 15 minutos para la Zk 39106.

En la primera fase del estudio se hizo un análisis tipo dosis-efecto de estas tres drogas sobre la conducta sexual masculina. Los compuestos y dosis utilizados en los experimentos fueron: Diazepam (0, 0.5 y 1 mg/kg), Zk 39106 (0, 1, 2, 4 y 8 mg/kg), y Ro15-1788 (0, 5 y 10 mg/kg). En la siguiente parte de la investigación, se analizó el efecto de la interacción de las drogas mencionadas. Las dosis utilizadas se escogieron dependiendo de la eficacia mostrada en los experimentos precedentes: Diazepam (1 mg/kg), Zk 39106 (2 mg/kg) y Ro15-1788 (10 mg/kg). En todos los casos se utilizó un diseño de cuadro latino balanceado, de tal forma que cada animal recibió todas las dosis y el respectivo vehículo, espaciando los tratamientos una semana.

En vista de que el diazepam tiene efectos miorreajantes que pudieran interferir inespecíficamente con la cópula, se estudió la acción de esta droga sobre la coordinación motriz usando un rodillo cilíndrico de 7 cm. de diámetro, girando a una velocidad de 10 rpm. En este experimento, los animales se entrenaron para caminar sobre el rodillo en movimiento durante 10 minutos, por tres días consecutivos antes de las sesiones experimentales. Se administraron las mismas dosis de diazepam en un diseño de cuadro latino semejante al descrito y se registro el número de caídas durante una prueba de 5 minutos. El incremento en la cantidad de caídas se considera como una deficiencia motriz.

Los resultados se expresan en medianas. Las comparaciones estadísticas de ambos experimentos se hicieron mediante el análisis de varianza de Friedman seguido de la prueba T de Wilcoxon (Siegel, 1956). Para la proporción de animales que copularon se utilizó la prueba Q de Cochran.

Resultados

En la tabla 1 se presenta el efecto de los tres compuestos (diazepam, Zk 39106 y Ro 15-1788) sobre la conducta sexual masculina. El vehículo y la dosis de 0.5 mg/kg de diazepam no tuvieron efecto alguno, en tanto que la dosis de 1 mg/kg resulta en un entorpecimiento de la cópula, reflejado como un aumento significativo del número de montas y del período posteyaculatorio aunado a una clara tendencia, aunque no significativa, al incremento de la latencia de eyaculación. Sin embargo, ninguna de las dosis de diazepam afectó la coordinación motriz, ya que el número de caídas no aumento por los tratamientos (Tabla 1).

TABLA 1. EFECTO DEL DIAZEPAM, LA Zk 39106 Y EL Ro-151788
SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA

Droga	Dosis (mg/kg)	Componente Conductual				No. de Caidas
		M	I	LE	FPE	
.....						
Diazepam (n=3)	0	2	8	5.1	5.7	0
	0.5	2	7	5.7	6.1	1
	1	11 ***	6	3.5	8.4 *	1
X2 (2) @ P<		13.0	4.5	4.0	7.8	2.2
		0.01	ns	ns	0.05	ns
Zk 39106 (n=17)	0	2	9	5.3	5.8	
	1	2	8	5.0	5.7	
	2	1	5 **	4.5	6.1	
	4	1	7	5.7	6.8	
X2 (3) @ P<		7.2	13.4	1.0	1.3	
		ns	0.01	ns	ns	
Ro15-1788 (n=11)	0	1	8	2.7	5.4	
	5	1	9	3.2	5.4	
	10	1	7	3.4	5.7	
X2 (2) @ P<		1.9	0.9	0.7	0.2	
		ns	ns	ns	ns	

.....
Las abreviaciones se detallan en la sección de Método General. Las comparaciones estadísticas se hicieron contra los grupos sin droga para cada caso. @= Análisis de Varianza de Friedman. * P< 0.05; ** P< 0.02; *** P< 0.01, Prueba T de Wilcoxon.

La droga ansiogénica Zk 39106 tiene un efecto bifásico sobre la conducta de apareamiento: a dosis bajas (2 y 4 mg/kg) provoca una estimulación de la cópula dada por la reducción discreta, pero muy consistente, del número de intromisiones necesarias para alcanzar la eyaculación. En contraste, la dosis alta (8 mg/kg) ejerce una influencia inhibitoria, reflejada como la disminución en el porcentaje de animales que inician esta conducta (figura 1). Sin embargo, esto no parece deberse a una acción sedante inespecífica, ya que los animales que aún copulan exhiben un patrón conductual normal e incluso facilitado.

Finalmente, el antagonista benzodiazepínico, Ro 15-1788, no tuvo efecto sobre la actividad sexual a ninguna de las dosis probadas (tabla 1).

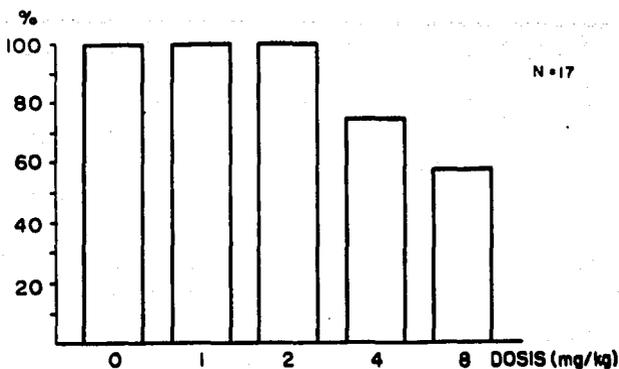


Figura 1. Efecto de la administración de dosis crecientes de la beta carbolina Zk 39106 sobre el porcentaje de animales que inician la conducta sexual. Las comparaciones estadísticas se realizaron con la prueba χ^2 de Cochran ($\chi^2 = 5.28$; $P < 0.05$).

El resultado de la interacción entre diazepam y Ro 15-1788 se muestra en la figura 2. El efecto bloqueador del antagonista benzodiazepínico es evidente, ya que suprime por completo el aumento del número de montas y del período posteyaculatorio provocado por el diazepam, sin alterar ningún parámetro por sí mismo.

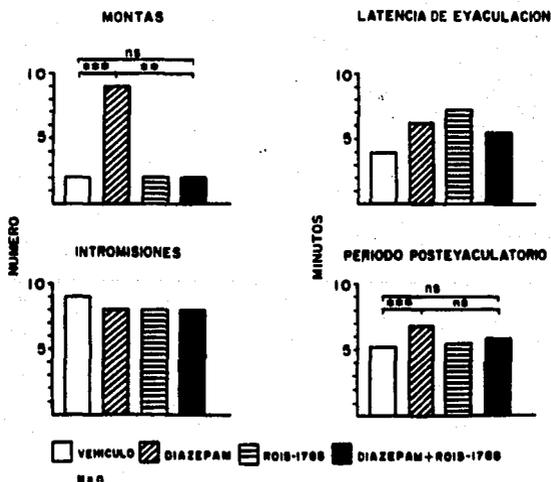


Figura 2. Efecto del diazepam (1 mg/kg) y el Ro15-1788 (10 mg/kg) sobre la conducta sexual masculina. Análisis de varianza de Friedman: montas, $\chi^2 (3) = 15.7$, $P < 0.01$; intromisiones, $\chi^2 (3) = 1.5$, ns; latencia de eyaculación, $\chi^2 (3) = 5.25$, ns; período posteyaculatorio, $\chi^2 (3) = 8.24$, $P < 0.05$. Prueba T de Wilcoxon: ** $P < 0.02$; *** $P < 0.01$.

Igualmente, el Ro 15-1788 fue capaz de prevenir el efecto facilitador de la Zk 39106 sobre la conducta sexual (figura 3). En este experimento, la beta-carbolina provocó una clara reducción del número de intromisiones, parámetro que regresa a valores control por el pretratamiento con el antagonista mencionado. Aunado a este efecto, se observó que la combinación de ambos compuestos induce un discreto aumento del período posteyaculatorio.

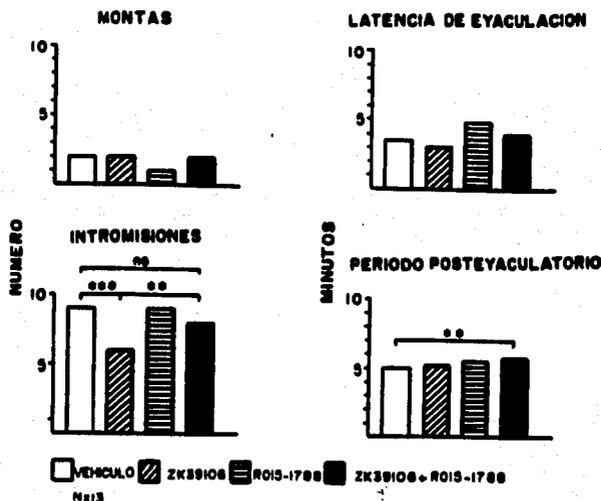


Figura 3. Efecto de la Zk 39106 (2 mg/kg) y el Ro15-1788 (10 ng/kg) sobre la conducta sexual masculina. Análisis de varianza de Friedman: montas X^2 , (3) = 2.21, ns; intromisiones, X^2 (3) = 15.2, $P < 0.01$; latencia de eyaculación, X^2 (3) = 4.48, ns; período posteyaculatorio, X^2 (3) = 7.9, $P < 0.05$. Prueba T de Wilcoxon: ** $P < 0.02$; *** $P < 0.01$.

Por último, la interacción entre diazepam y Zk 39106 se observa en la figura 4. La Zk 39106 revirtió todos los efectos inhibitorios del diazepam sobre la conducta sexual masculina. Así, el aumento en el número de montas, la latencia de eyaculación y el período posteyaculatorio, provocado por la administración de diazepam, no se observó en presencia de la beta-carbolina. Por el contrario, la disminución en el número de intromisiones provocada por esta última droga no se ve modificada por el tratamiento con diazepam.

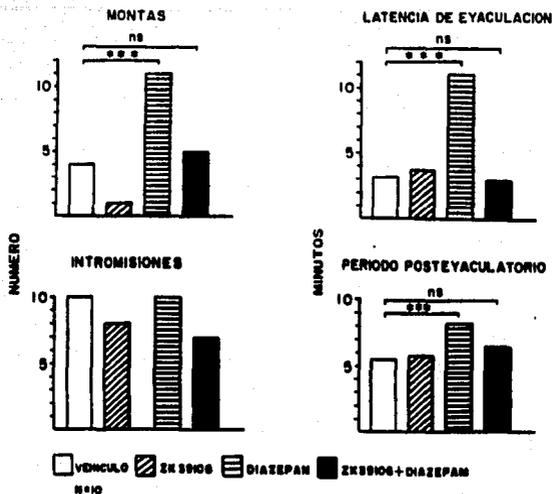


Figura 4. Efecto de la Zk 39106 (2 mg/kg) y el diazepam (1 mg/kg) sobre la conducta sexual masculina. Análisis de varianza de Friedman: montas, $X^2(3) = 17.93$, $P < 0.001$; intromisiones $X^2(3) = 4.34$, ns; latencia de eyaculación $X^2(3) = 9.48$, $P < 0.05$; período postejaculatorio $X^2(3) = 9.72$, $P < 0.05$. Prueba T de Wilcoxon: *** $P < 0.01$.

Discusión

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto que el diazepam provoca una inhibición de la conducta sexual al inducir un incremento en el número de montas, en la latencia de eyaculación y en el período postejaculatorio. Este fármaco comparte con otras benzodiazepinas el efecto inhibitor mencionado, ya que se ha demostrado que el clordiazepóxido (Martino, et al., 1987), el flurazepam y el flunitrazepam (Fernández-Guasti, et al., 1990e), provocan un aumento similar sobre el número de montas. Las modificaciones en la conducta sexual debidas al diazepam podrían interpretarse como un efecto inespecífico sobre la coordinación motriz, ya que es indispensable la integridad funcional de los sistemas motosensoriales involucrados en la cópula para su ejecución normal. Sin embargo, el hecho de que la coordinación motriz general no parezca estar afectada, dado que no se observaron diferencias entre los grupos probados en el rodillo giratorio (ver Tabla 1), contradice esta interpretación. No obstante, es posible que otros componentes esenciales en la realización de la

conducta sexual de la rata macho, como la orientación del pene hacia el orificio vaginal o el patrón de los movimientos pélvicos de vaivén, pudieran estar alterados. Estos resultados, desafortunadamente, no arrojan datos experimentales para asumir una posición al respecto. Por otro lado, se observó que el antagonista específico del receptor benzodiazepínico a nivel cerebral, el Ro 15-1788, fue capaz de revertir totalmente las acciones inducidas por el diazepam sobre la cópula (figura 2). Este dato apoya la hipótesis de una mediación central y no periférica de dicho efecto, sin embargo, no excluye la posibilidad de que se deba a una interacción inespecífica con un mecanismo motosensorial regulado a este nivel.

Es importante resaltar que el alargamiento en la latencia de eyacuación provocado por esta droga se debe principalmente al gran aumento en el número de montas y no a un efecto directo sobre el tiempo en el cual se reasume la cópula tras cada intromisión, sugiriendo que dicho patrón temporal no se modifica.

Los resultados de este experimento muestran, asimismo, que la acción inhibitoria del diazepam no se restringe a la fase activa de la cópula, sino que también afecta la fase de inactividad, es decir, el período posteyaculatorio. En este sentido, varios estudios sugieren que la neurotransmisión GABAérgica a nivel hipotalámico, juega un papel crucial en el control de la duración del período posteyaculatorio, ya que su antagonismo reduce dramáticamente este parámetro (Fernández-Guasti, et al., 1986a, 1986b). Además, se ha observado un incremento considerable del GABA inmediatamente después de la eyacuación (Qureshi & Sodersten, 1986). Por otro lado, se ha demostrado que el mecanismo de acción de las benzodiazepinas está mediado a través del receptor a GABA (Haefely, 1985a, 1985b). Por lo tanto, el hallazgo de que el diazepam induce tal aumento en el período posteyaculatorio, concuerda con la idea de que el GABA ejerce una influencia inhibitoria sobre dicho parámetro, ya que las benzodiazepinas podrían potenciar el efecto endógeno debido a este neurotransmisor. En vista de que el período posteyaculatorio se mide desde la eyacuación hasta que se reanuda la siguiente serie copulatoria con una intromisión, el incremento en el número de montas (antes de esta primera intromisión) podría explicar la prolongación de dicho parámetro. Sin embargo, cuando se midió el período posteyaculatorio hasta la primera monta no se encontró diferencia con respecto al medido hasta la primera intromisión, desechando esta posibilidad.

La droga ansiogénica Zk 39106 tiene una influencia bifásica en la conducta sexual: a dosis bajas disminuye el número de intromisiones que anteceden a la eyacuación, pero a dosis altas provoca la supresión total de esta conducta en una proporción importante de la muestra. Se ha demostrado que la inyección de la Zk 39106 induce estados agudos de ansiedad, tanto en humanos (Dorow, et al., 1983), como en modelos animales de experimentación (Thiebot, et al., 1988). Para interpretar la influencia facilitadora de la Zk 39106 sobre la cópula con base en su efecto ansiogénico, es necesario asumir que en este rango de dosis provoca un estado de ansiedad moderada, lo cual parece factible ya que sus acciones proconflicto en modelos animales diseñados para medir ansiedad tienen un efecto intermedio en la curva dosis-respuesta (File, et al., 1985; Thiebot, et al., 1988). Estos resultados concuerdan con el reporte previo de Beach y Fowler (1959) donde se encontró que la ansiedad situacional provoca un descenso en el número de intromisiones similar al encontrado en este estudio, sin afectar ningún otro

parámetro de la conducta sexual. Igualmente, se ha reportado que los choques eléctricos facilitan (disminuyendo el número de intromisiones preeyaculatorias) o inhiben (reduciendo el porcentaje de animales que intentan copular) la conducta sexual en la rata macho, dependiendo de la intensidad del choque (Beach, 1956). Estas observaciones llevan a la conclusión de que la estimulación de la actividad copulatoria inducida por choques de baja intensidad o dosis bajas de Zk 39106, se debe a un estado de ansiedad moderada. Diversos estudios han demostrado que el Ro15-1788 es un antagonista específico del sitio de unión a benzodiazepinas a nivel central (Hunkeler, et al., 1981; Haefely, 1985a). Los resultados del presente estudio, en el cual este compuesto antagonizó la actividad tanto de la Zk 39106 como del diazepam, indican que los efectos de ambas drogas sobre la conducta sexual están mediados a este nivel sugiriendo que los sustratos cerebrales involucrados pueden participar igualmente en la regulación de la ansiedad. Por otro lado, en diferentes estudios se ha encontrado que la Zk 39016, revierte los efectos del diazepam y otras benzodiazepinas en varios modelos animales (Brown & Johnson, 1982; Thiebot, et al., 1988). Por lo tanto, no es sorprendente el hecho de que en el experimento de interacción entre estas dos drogas, la Zk 39106 suprime las acciones del diazepam sobre la cópula. Por el contrario, la capacidad de las benzodiazepinas para prevenir las acciones provocadas por varias beta-carbolinas está en controversia (Beck & Cooper, 1986; Fellow, et al., 1984), lo cual explica, al menos en parte, el hecho de que el diazepam no contrarreste el efecto de la Zk 39106.

Finalmente, algunas investigaciones clínicas han demostrado que la ansiedad es un factor determinante en ciertos casos de eyaculación precoz psicogenica (Norton & Jehu, 1984). El síndrome de eyaculación precoz, como ya se ha indicado, consiste en la reducción extrema de la latencia de eyaculación asociada a un umbral eyaculatorio disminuido. En el caso de los roedores que presentan un patrón copulatorio discontinuo con intromisiones temporalmente separadas entre sí, el número de éstas determina el umbral eyaculatorio, ya que la estimulación sensitiva depende de la cantidad de intromisiones peneanas más que de la latencia de eyaculación. Por lo tanto, los resultados de este estudio arrojan evidencia experimental que apoyan estas observaciones clínicas. Se ha reportado, asimismo, que la impotencia está asociada frecuentemente a estados de ansiedad extrema (Kaplan, 1974), lo cual concuerda con el hecho de que las dosis altas de la droga ansiogénica provoquen una reducción del número de animales que inician la cópula (figura 1).

En suma, los resultados del presente estudio, indican que la ansiedad inducida farmacológicamente altera la expresión de la conducta sexual y coinciden con lo reportado en la literatura básica y clínica.

II) PAPEL DE LA ANSIEDAD EN EL EFECTO FACILITADOR DEL INTERVALO FORZADO DE INTROMISION SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA

Introducción

En 1956, Larsson demostró que el alargamiento artificial del intervalo interintromisión, mediante la interrupción repetida de la cópula, resulta en un descenso de aproximadamente el 40% en el número de intromisiones necesarias para eyacular. A este fenómeno le denominó intervalo forzado de intromisión (IFI). En estudios subsecuentes se replicó dicho efecto y se observó además que bajo esas condiciones experimentales, los machos presentan un repertorio conductual que revela una gran excitación, como hiperactividad ambulatoria, aumento en la frecuencia de erguidos y de conductas anticipatorias, incremento en la agresividad entre los machos, y finalmente, reducción en las latencias de intromisión cada vez que se reanudaba la posibilidad de copular (Bermant, 1964; Gerall, 1958; Hard & Larsson, 1970; Larsson, 1959). Estas manifestaciones conductuales entre otras, son características de estados de ansiedad (Treit, 1985). Por otro lado, se ha propuesto que el modelo de IFI es una condición semejante a la eyaculación precoz humana, ya que los animales consiguen eyacular con una menor estimulación sensorial del pene y, en ocasiones, presentan eyaculaciones fuera del tracto vaginal (Larsson, 1959). Como ya se ha dicho, algunos estudios sugieren que la ansiedad puede facilitar la expresión de la conducta sexual masculina de la rata, en particular, disminuyendo el número de intromisiones preeyaculatorias. En vista de lo anterior, el presente estudio se realizó con el fin de extender las evidencias que fundamentan dicha aseveración, partiendo de la hipótesis de que el IFI produce un incremento en la ansiedad, el cual a su vez, es responsable del descenso en el número de intromisiones observado durante esta manipulación. Al igual que en el estudio anterior, se utilizó una estrategia farmacológica para comprobar esta hipótesis, evaluando el efecto de diversas drogas que modifican la ansiedad sobre el IFI.

Procedimiento

Los sujetos experimentales y las observaciones conductuales fueron semejantes a los del estudio I. Los experimentos de intervalo forzado se realizaron conforme a reportes previos (Larsson, 1956) de la siguiente manera: se colocó al macho durante unos minutos en la arena de registro para habituarlo al nuevo ambiente. Posteriormente, se introdujo a la hembra receptiva y se le permitió al macho realizar la primera intromisión. Inmediatamente después, se retiró a la hembra durante un minuto, pasado el cual se volvió a introducir en la arena de

registro. Este procedimiento se repitió en cada intromisión hasta la eyaculación. Se registraron solamente el número de montas e intromisiones preeyaculatorias.

Inicialmente, se replicó el efecto del intervalo forzado en nuestras condiciones experimentales, comparando los registros de conducta sexual espontánea, es decir, con acceso constante a las hembras, con los de intervalo forzado para todos los grupos tratados con vehículo (solución salina). Estos datos se analizaron estadísticamente con la prueba T de Wilcoxon, dado que los animales fungieron como su propio control.

El estudio se dividió en cuatro experimentos seriados. En ellos se analizó el efecto de diversos compuestos que actúan en los dos sistemas de neurotransmisión mayormente implicados en los fenómenos de ansiedad -el GABAérgico y el serotoninérgico- sobre el IFI. Se hicieron igualmente, registros de conducta sexual espontánea (sin IFI) para averiguar si un tratamiento en particular puede afectar los parámetros de la cópula. Se estableció como criterio que aquellos compuestos capaces de revertir el efecto del IFI fueran probados en la cópula espontánea, con el objeto de evaluar su actividad directa sobre la conducta sexual. En estos experimentos se usó un diseño de cuadro latino balanceado y se registraron los mismos parámetros que en el primer estudio (ver método general).

El análisis estadístico de los datos de cuadro latino se hizo mediante la prueba de varianza de Friedman y la prueba T de Wilcoxon; en los de intervalo forzado se utilizaron grupos independientes. Debido a eso, se analizaron por medio de la prueba de varianza de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney (Siegel, 1956).

Experimento 1. Efecto de Ansiolíticos y Ansiogénicos

Benzodiazepínicos Sobre el IFI.

En este experimento se estudio el efecto de cuatro benzodiazepinas con un perfil farmacológico diferente y de la beta carbolina Zk 39106, sobre el IFI, con el proposito de ver si sus propiedades ansiolíticas y ansiogénicas, respectivamente, afectan la facilitación de la cópula en este paradigma. Para corroborar la especificidad de estos fármacos se intentó bloquear su efecto con el antagonista benzodiazepínico central Ro15-1788. Finalmente, aquellos tratamientos que modificaron el IFI se probaron en la cópula espontánea.

Los fármacos y las dosis utilizadas en este estudio fueron: diazepam (0, 0.5 y 1 mg/kg), clordiazepóxido (0, 1 y 3 mg/kg), flurazepam (0, 5 y 10 mg/kg), flunitrazepam (0, 0.125 y 0.25 mg/kg), Zk 39106 (0, 2 y 4 mg/kg) y Ro 15-1788 (10 mg/kg). El diazepam, el flurazepam y el flunitrazepam se disolvieron en propilén-glicol (40% v/v) más agua; el clordiazepóxido se disolvió en solución salina; la Zk 39106 se suspendió en dimetil sulfóxido (1.25% v/v) más 150 µl de tween 80; el Ro15-1788 se suspendió en agua destilada mas 100 µl de Tween 80. Ambas suspensiones se homogeneizaron antes de inyectarse. Las latencias de observación fueron de 30 minutos para todas las drogas excepto para la Zk 39106, que fue de 15 minutos.

Resultados

La figura 5 muestra el efecto del intervalo forzado sobre la conducta sexual masculina. Al igual que en reportes previos, se encontró una clara reducción del número de intromisiones provocadas por el alargamiento del intervalo interintromisión durante 1 minuto. El número de montas no se alteró.

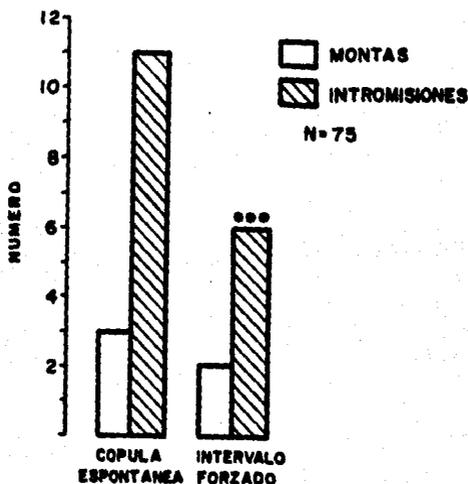


Figura 5. Efecto de intervalos forzados de 1 minuto sobre el número de montas e intromisiones. El análisis estadístico se realizó entre los valores durante la cópula espontánea y durante el IFI, mediante comparaciones pareadas utilizando la prueba T de Wilcoxon. *** $P < 0.01$.

En la figura 6 se observa el efecto de las cuatro benzodiazepinas sobre el número de montas e intromisiones durante el IFI. Estos ansiolíticos (diazepam, clorodiazepóxido, flurazepam y flunitrazepam), previnieron la reducción en el número de intromisiones provocada por el intervalo forzado de manera dosis-dependiente. De tal suerte, los animales tratados con la dosis alta de estas drogas, requirieron de una cantidad similar de intromisiones para eyacular que los animales durante la cópula espontánea. En todos los casos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el valor de los grupos tratados con vehículo y los tratados con la dosis alta de las distintas benzodiazepinas. Paralelamente, el diazepam, el clorodiazepóxido, y el flurazepam provocaron un drástico aumento en el número de montas; el flunitrazepam mostró una clara tendencia al mismo efecto, pero no fue significativa.

En la figura 6 se ilustra también el efecto de la Zk 39106 sobre el IFI, la cual no modificó ni el número de montas ni el de intromisiones en estas condiciones.

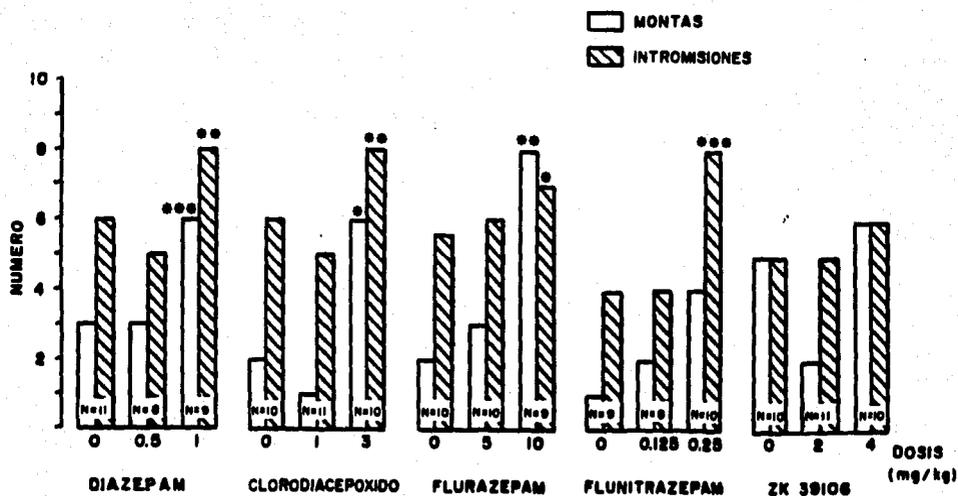


Figura 6. Efecto del diazepam, clordiazepóxido, flurazepam, flunitrazepam y Zk 39106 sobre el número de montas e intrusiones durante el IFI. Análisis de varianza de Kruskal-Wallis para las montas e intrusiones, respectivamente: Diazepam, $H=12.8$, $P<0.01$; $H=6.8$, $P<0.02$. Clordiazepóxido, $H=8.5$, $P<0.02$; $H=14.9$, $P<0.001$. Flurazepam, $H=10.5$, $P<0.01$; $H=6.9$, $P<0.05$. Flunitrazepam, $H=3.0$, ns; $H=16.8$, $P<0.001$. Zk 39106, $H=6.5$, $P<0.05$; $H=2.3$, ns. Prueba U de Mann-Whitney: * $P<0.05$; ** $P<0.02$; *** $P<0.002$, con respecto a la dosis 0.

La figura 7 muestra la interacción del Ro15-1788 y las cuatro benzodiazepinas durante la prueba de intervalo forzado. Este compuesto, no alteró en absoluto los parámetros registrados, sin embargo revirtió el efecto provocado por las benzodiazepinas sobre la cantidad de montas e intrusiones. De esta manera, la administración conjunta de dichas drogas resultó en un esquema de montas e intrusiones similar al encontrado durante el IFI sin tratamiento farmacológico.

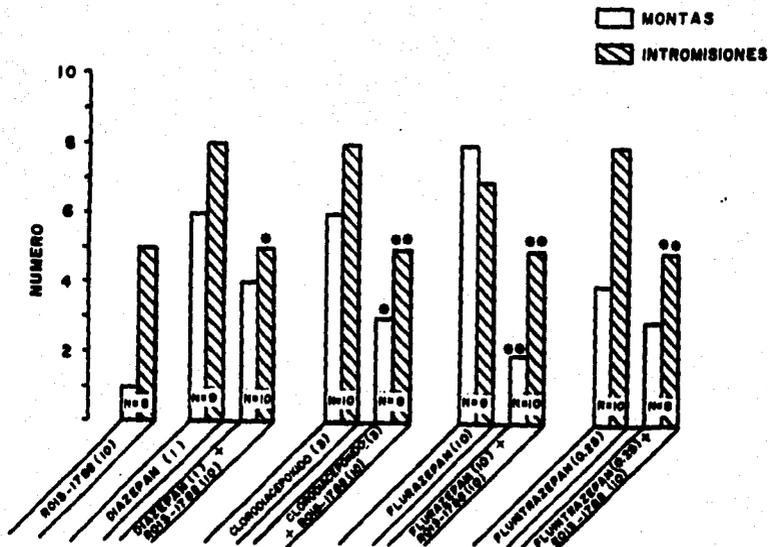


Figura 7. Antagonismo del efecto de las cuatro benzodiazepinas con Ro15-1788. Las comparaciones se hicieron entre la dosis efectiva de cada tratamiento y la combinación con Ro15-1788. Las dosis se encuentran entre paréntesis. Prueba U de Mann-Whitney: * $P < 0.05$; ** $P < 0.02$, con respecto a la dosis efectiva de cada benzodiazepina.

Con el fin de averiguar si estas benzodiazepinas tienen algún efecto inespecífico sobre la conducta sexual que pudiera explicar su capacidad de prevenir el IFI, i.e., una acción directa sobre el número de intrusiones, se probó su actividad en la cópula espontánea. Los resultados de esta serie experimental se presentan en la tabla 2, donde se observa que ninguna benzodiazepina afectó el número de intrusiones, sin embargo, el incremento de las montas observado durante el IFI se presentó también en esta condición.

TABLA 2. EFECTO DEL DIAZEPAM, CLORDIAZEPÓXIDO, FLURAZEPAM Y FLUNITRAZEPAM SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA

Droga	Dosis (mg/kg)	Componente Conductual				
		LI	M	I	LE	FRE
.....						
Diazepam (n=8)						
	0	1.4	2	8	6.0	5.95
	0.5	0.45	3	7	5.8	6.6
	1	2.0	13 +	6	9.15	8.55 *
X ² (2) @		4.3	12.9	4.5	4.0	7.75
P<		ns	0.01	ns	ns	0.05
Clordiazepóxido (n=9)						
	0	0.15	3	9	4.35	7.0
	1	0.35	2	7	4.65	7.35
	3	0.3	13 **	7	7.05	7.9
X ² (2) @		2.0	6.5	2.8	1.5	3.2
P<		ns	0.05	ns	ns	ns
Flurazepam (n=7)						
	0	0.15	2	7	4.6	5.8
	5	0.4	2	7	4.5	5.3
	10	0.2	4	6	3.6	5.6
X ² (2) @		0.5	0.2	2.2	2.0	2.0
P<		ns	ns	ns	ns	ns
Flunitrazepam (n=10)						
	0	0.2	3	7	2.6	5.7
	0.12	0.15	2	6	2.7	4.55
	0.25	0.55	5 *	6	4.35	5.3
X ² (2) @		5.8	9.7	5.5	3.2	3.1
P<		ns	0.01	ns	ns	ns

Las abreviaciones se detallan en la sección de Método General. Las comparaciones estadísticas se hicieron contra los grupos sin droga para cada caso. @= Análisis de Varianza de Friedman. * P< 0.05; ** P< 0.02; *** P< 0.01, Prueba T de Wilcoxon.

De los resultados anteriores se puede concluir que: 1) El intervalo forzado reduce el numero de intrusiones sin afectar el de montas. 2) Las benzodiazepinas ansioloticas, diazepam, clorodiazepoxido, flurazepam y flunitrazepam, bloquean el efecto del IFI. 3) Al mismo tiempo, estas drogas incrementan significativamente el numero de montas, tanto durante el IFI como durante la copula espontanea. 4) La Zk 39106 no tiene efecto sobre el IFI, y 5) el Ro-15-1788, previene todas las acciones de las cuatro benzodiazepinas sin afectar la copula por si mismo.

Experimento 2: Efecto de Agonistas y Antagonistas

GABAergicos Sobre el IFI

El receptor GABA_A es un heterotetramero proteinico compuesto por dos subunidades llamadas alfa y dos beta (Schofield, et al., 1987). Este complejo receptor tiene al menos tres sitios de union a diversos compuestos que modulan la capacidad del neurotransmisor endogeno (el GABA) para provocar su actividad inhibitoria sobre las neuronas (Duman, et al., 1987; Matsumoto, 1989). Los sitios de reconocimiento son el GABAergico, el benzodiazepinico y el barbiturico-picrotoxinico. Considerando que el mecanismo de accion propuesto para las benzodiazepinas consiste en incrementar la transmision GABAergica (Haefely, 1985a), parece razonable que el tratamiento con agonistas de los sitios de union a GABA y a barbituricos en este receptor pueda suprimir el efecto del IFI. De hecho, se ha visto que bajo ciertas condiciones, los agonistas GABAergicos como el muscimol, y el GABA mismo (Graef, et al., 1986; Haefely, 1984) tienen propiedades anticonflicto, en tanto que a dosis bajas, el pentobarbital (agonista del dominio para barbituricos) tiene efectos ansioloticos muy consistentes (Concannon & Freda, 1979; Miczek & Luttinger, 1978). Por otra parte, como ya se indico en la introduccion, el patron copulatorio de la rata se presenta en una secuencia de eventos (montas e intrusiones) con un arreglo temporal determinado, de manera tal que estos no ocurren aleatoriamente, sino que describen cierto ritmo en su presentacion. En este sentido, algunas evidencias sugieren que el sistema GABAergico participa en este arreglo interno de la secuencia temporal de la conducta sexual (Fernandez-Guasti, et al, 1986a, 1986b), ya que la administracion de antagonistas de este neurotransmisor reduce drasticamente los parametros conductuales relacionados con el tiempo, como la latencia de eyacuacion, el intervalo interintrusion y el periodo posteyaculatorio. Se ha hipotetizado, asimismo, que la reduccion en el numero de intrusiones inducida por el IFI puede deberse a una interferencia con este arreglo temporal (Hard & Larsson, 1970).

Por lo tanto, en esta serie experimental se evaluo si los agonistas GABAergicos que actuan a un nivel distinto del sitio de reconocimiento benzodiazepinico (muscimol y pentobarbital) comparten con las benzodiazepinas la propiedad de antagonizar la facilitacion de la

cópula en el paradigma de IFI. Igualmente se probó el efecto de un antagonista competitivo del receptor GABAérgico, la bicuculina, con el fin de ver si una disminución de la actividad GABAérgica puede modificar el IFI. Esta droga no tiene efectos sobre la ansiedad, sin embargo, puede modificar la secuencia temporal de la cópula.

Se realizaron los siguientes tratamientos farmacológicos: muscimol (0, 0.5 y 1 mg/kg), disuelto en solución salina fisiológica; (+) bicuculina (0, 1.25 y 2.5 mg/kg), disuelta en solución salina y ácido acético (20% v/v), ajustando el pH de la solución final a 5 con hidróxido de sodio, y pentobarbital sódico (0, 3 y 9 mg/kg), diluido en propilén glicol (10% v/v) y etanol (10% v/v) más agua destilada. Las tres drogas se inyectaron 15 minutos antes del registro conductual.

Resultados

La administración del agonista y del antagonista GABAérgicos, muscimol y bicuculina, respectivamente, no modificaron ni el número de montas ni el de intrusiones durante la condición de intervalo forzado (figura 9). Sin embargo, el pentobarbital, previno efectivamente la reducción del número de intrusiones provocada por el IFI. De manera similar a las benzodiacepinas, el pentobarbital aumentó dramáticamente la cantidad de montas (figura 8).

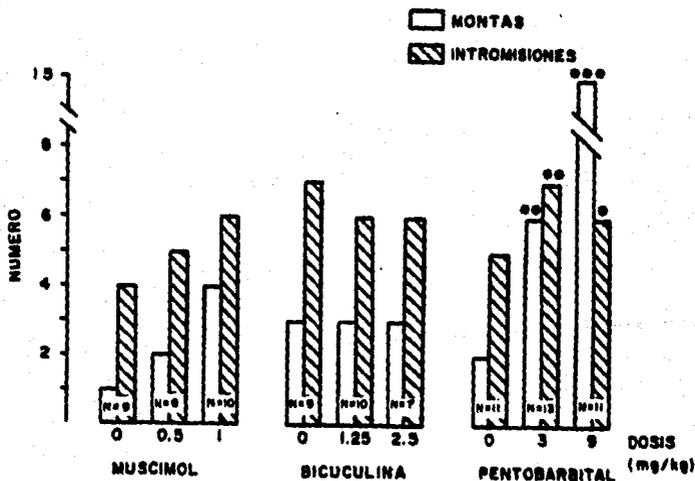


Figura 8. Efecto del muscimol, la bicuculina y el pentobarbital sobre el número de montas e intrusiones durante el IFI. Análisis de varianza de Kruskal-Wallis para las montas y las intrusiones respectivamente: Muscimol, $H=3.7$, ns; $H=2.2$, ns. Bicuculina, $H=0.04$, ns; $H=0.04$ ns. Pentobarbital, $H=20.3$, $P<0.001$; $H=9.6$, $P<0.01$. Prueba U de Mann-Whitney: * $P<0.05$; ** $P<0.02$; *** $P<0.002$.

Se analizó, por lo tanto, el efecto directo del pentobarbital sobre la conducta sexual espontánea (tabla 3). Esta droga no produjo ninguna alteración sobre el número de intromisiones, empero, incrementó el número de montas claramente.

TABLA 3. EFECTO DEL PENTOBARBITAL SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA

Dosis (mg/kg)	Componente			Conductual	
	LI	M	I	LE	PPE
0	0.2	3	9	5.5	5.5
3	0.55	3	8	3.75	5.4
9	0.9	7 ***	7	4.55	5.9
X ² (2) @	3.3	13.3	0.2	4.1	2.8
P<	ns	0.01	ns	ns	ns

Las abreviaciones se detallan en la sección de Método General. Las comparaciones estadísticas se realizaron contra el grupo sin droga. @= Análisis de Varianza de Friedman. *** P< 0.01, Prueba T de Wilcoxon.

De estos resultados se puede concluir que: 1) El agonismo o antagonismo del sitio de unión a GABA, carece de efecto sobre el IFI. 2) El ansiolítico no benzodiazepínico, pentobarbital, previene la reducción de intromisiones debida al intervalo forzado, incrementando paralelamente el número de montas. 3) El pentobarbital no altera el número de intromisiones pero incrementa el de montas en la cópula espontánea.

Experimento 3. Efecto de Ansiolíticos

Serotoninérgicos Sobre el IFI

En las dos series experimentales que antecedieron a la presente, se encontró que la aplicación de varios agentes ansiolíticos (las benzodiazepinas y el pentobarbital) antagonizan eficazmente el efecto que el IFI tiene sobre el número de intromisiones. Recientemente se ha desarrollado una nueva serie de fármacos con propiedades ansiolíticas que actúan sobre el receptor a serotonina denominado 51A. Entre ellos se encuentran drogas usadas en clínica como la buspirona (Barrett, et al, 1986; McClorskey, et al., 1987) y otras aun en cernimiento preclínico como la ipsapirona (Traber, et al., 1984), el indorrenato (Fernández-Guasti & Hong, 1989; Fernández-Guasti & López-Rubalcava 1990b) y la 8-hidroxi-2-dipropilamino tetralina (8-OH-DPAT, Engel, et al., 1984). Estos compuestos además de tener actividad ansiolítica en algunos modelos animales, presentan la particularidad de facilitar la conducta sexual masculina, reduciendo el número de intromisiones y la latencia de eyaculación (Larsson & Ahlenius, 1986; Fernández-Guasti, et al., 1989a, 1990a). Es importante tener en cuenta estas dos propiedades de las drogas usadas en el presente experimento para la discusión.

El propósito de esta parte del estudio fue el de analizar el efecto de varios ansiolíticos serotoninérgicos en el intervalo forzado. Para ello se utilizaron tres agonistas del receptor 51A administrados en varias dosis: ipsapirona (0, 2.5, 5 y 10 mg/kg); buspirona (0, 3.1 y 10 mg/kg) y 8-OH-DPAT (0, 0.25 y 0.5 mg/kg). Todos los fármacos se disolvieron en solución salina fisiológica. Las latencias de observación fueron de 15 minutos para la ipsapirona y el 8-OH-DPAT y de 20 minutos para la buspirona.

Resultados

La figura 9 muestra la acción de los tres ansiolíticos serotoninérgicos sobre el número de montas e intromisiones durante el intervalo forzado. La buspirona previno la reducción del número de intromisiones; sin embargo la ipsapirona provocó una disminución aún mayor de éstas y la 8-OH-DPAT no tuvo efecto. Salvo para la dosis baja de buspirona, no se observaron cambios en el número de montas.

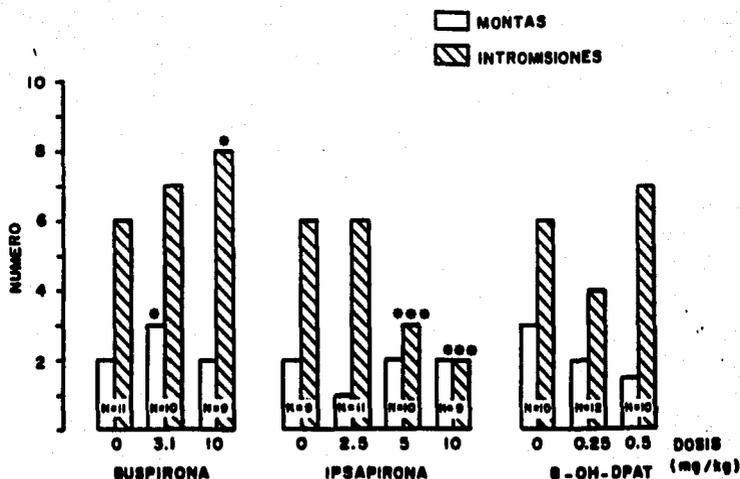


Figura 9. Efecto de la bupropiona, la ipsapirona y la 8-OH-DPAT sobre el número de montas e intrusiones durante el IFI. Análisis de varianza de Kruskal-Wallis para las montas e intrusiones, respectivamente: Bupropiona, $H=6.5$, $P<0.05$; $H=6.1$, $P<0.05$. Ipsapirona, $H=0.6$, ns; $H=19.9$, $P<0.001$. 8-OH-DPAT, $H=1.1$, ns; $H=5.3$, ns. Prueba U de Mann-Whitney: * $P<0.05$; *** $P<0.002$.

Los efectos de la bupropiona sobre la conducta sexual espontánea se presentan en la tabla 4. Esta droga provocó una reducción discreta de las intrusiones aunada a un claro acortamiento de la latencia de eyaculación.

TABLA 4. EFECTO DE LA BUSPIRONA SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA

Dosis (mg/kg)	Componente Conductual				
	LI	M	I	LE	FPE
0	0.4	3	8	7.1	6.15
1	0.1	2	7	3.65 ***	6.4
3.1	0.15	2	6 *	2.85 ***	5.5
10	0.2	3	6 *	3.35 *	5.65
$\chi^2 (3) @$	6.3	0.65	9.56	15.3	2.4
P<	ns	ns	0.05	0.01	ns

Las abreviaciones se detallan en la sección de Método General. Las comparaciones estadísticas se realizaron contra el grupo sin droga. @= Análisis de Varianza de Friedman. * $P<0.05$; *** $P<0.01$, Prueba T de Wilcoxon

De esta serie experimental se concluye que el ansiolítico serotoninérgico buspirona comparte con las benzodiacepinas y el pentobarbital la capacidad de antagonizar el efecto del IFI. No obstante, los otros dos ansiolíticos que actúan a este nivel (la 8-OH-DPAT y la ipsapirona), carecieron de efecto o potenciaron la reducción en las intromisiones resultante del intervalo forzado.

Experimento 4. Efecto de Agonistas Serotoninérgicos

na Ansiolíticos Sobre el IFI

Tomando como antecedente que en las series experimentales 1 y 2 aquellos compuestos que bloquearon el efecto facilitador del IFI provocaron además un drástico aumento del número de montas, el presente experimento se realizó con el propósito de corroborar que este aumento en las montas no está relacionado inespecíficamente con la capacidad de bloquear la reducción en las intromisiones durante el intervalo forzado.

Se ha reportado que el agonista del receptor serotoninérgico tipo 51B, la 1-(*m*-trifluoruro metil fenil) piperazina (TFMPP), y el precursor de la serotonina, el 5-hidroxitriptofano (5-HTP), provocan un aumento importante en el número de montas (Bitran & Hull, 1987; Fernández-Guasti, et al., 1989a). Estos dos compuestos por otra parte, no modifican los niveles de ansiedad. Por lo tanto se probaron estas dos sustancias en el paradigma de IFI, a fin de analizar el efecto directo del incremento en el número de montas en esta condición experimental.

Los tratamientos se hicieron de la siguiente manera: Se administró TFMPP (0, 0.25 y 0.5 mg/kg) o 5-HTP (25 mg/kg) mas benzeracida, un inhibidor de la descarboxilasa periférica de los aminoácidos aromáticos (25 mg/kg), disueltos en solución salina fisiológica. La latencia de observación para el TFMPP fue de 15 minutos. La benzeracida se inyectó 30 minutos antes que el 5-HTP para evitar la degradación periférica de este último, el cual se aplicó 60 minutos antes de las observaciones.

Resultados

La figura 10 esquematiza los resultados de este experimento. La administración de TFMPP y de 5-HTP, provocó un aumento altamente significativo del número de montas durante el intervalo forzado. Sin embargo, el número de intromisiones no se vio afectado en absoluto.

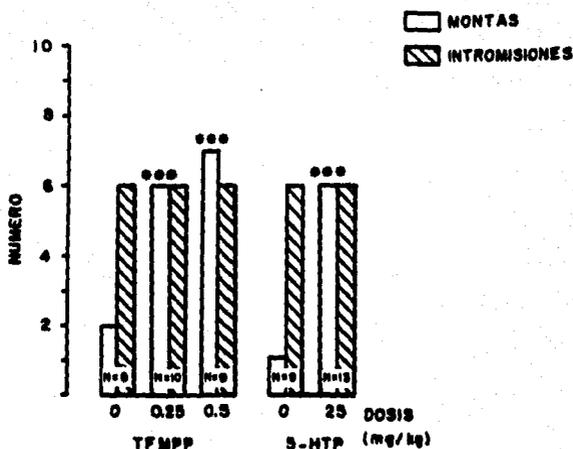


Figura 10. Efecto del TFMPP y la 5-HTP sobre el número de montas e intrusiones durante el IFI. Análisis de varianza de Kruskal-Wallis para el TFMPP; montas, $H=15.4$, $P<0.001$; intrusiones, $H=0.8$, ns. Prueba U de Mann-Whitney: *** $P<0.002$.

De este experimento se concluye que el aumento en el número de montas inducido por agonistas serotoninérgicos no ansiolíticos carece de efecto sobre el descenso en el número de intrusiones provocadas por el IFI.

Discusión

El hallazgo principal del presente estudio es que el tratamiento con tres tipos diferentes de ansiolíticos, las benzodiazepinas, el pentobarbital y la buspirona, comparten la propiedad de revertir el efecto facilitador del IFI sobre la conducta sexual de la rata macho. Por lo tanto, se sugiere que el efecto facilitador provocado por el IFI, i.e., la reducción del número de intrusiones, se debe a un incremento en el estado de ansiedad.

Los resultados muestran también que las benzodiazepinas inducen un aumento en la cantidad de montas, tanto en condiciones de intervalo forzado, como en la cópula ad libitum. Por lo tanto, podría argumentarse que la prevención del descenso en el número de intrusiones se debe a un efecto inespecífico de estos fármacos sobre la conducta sexual. No obstante, por lo menos tres evidencias contradicen esta interpretación: a) el incremento del número de montas usando fármacos no se acompaña de un aumento en las intrusiones

durante el IFI (Experimento 4); b) el agente ansiolítico buspirona fue capaz de revertir el efecto de los intervalos forzados sin modificar el número de montas, y c) se ha reportado que el aumento de la conducta de monta facilita la actividad sexual en vez de inhibirla (Hård & Larsson, 1968). Todas estas evidencias apoyan la idea de que las montas no interfieren con el efecto de las benzodiazepinas sobre el número de intromisiones en la condición de intervalo forzado. Una explicación posible para el aumento de las montas provocado, tanto por las benzodiazepinas como por el pentobarbital, podría ser su interferencia con los mecanismos motosensoriales controlados en el sistema nervioso central responsables de la ejecución de este patrón. Sin embargo, a las dosis utilizadas el diazepam y el clorodiazepóxido no producen incoordinación motriz (Fernández-Guasti, et al., 1970d; Martino, et al., 1987); al mismo tiempo, el clorodiazepóxido no afecta la erección en experimentos ex-cópula (Martino, et al., 1987). Por lo tanto, como ya se indicó en el estudio anterior, se podría especular que dichas drogas alteran la cantidad de montas porque interfieren con otros componentes esenciales para la ejecución de la conducta sexual, como el patrón motor de movimientos pélvicos de vaiven y la orientación del pene hacia el orificio vaginal.

Los resultados del primer experimento muestran, asimismo, que el agonista inverso del receptor benzodiazepínico Zk 39106, una droga con actividad ansiogénica ampliamente demostrada, la cual, además, facilita la conducta sexual (Fernández-Guasti, et al., 1990d), no altera la incidencia de intromisiones durante el IFI. Es claro, entonces, que la adición de dos factores hipotéticamente ansiogénicos (el IFI y la Zk 39106) no resulta en una disminución más pronunciada del número de intromisiones como podría esperarse. Por el contrario, este tratamiento disminuyó ligeramente el porcentaje de animales que inician la conducta sexual, lo cual sugiere, nuevamente, que cierto nivel de ansiedad facilita la cópula y que a medida que ésta se va incrementando, la conducta sexual se ve inhibida. Esta idea ya ha sido propuesta con anterioridad (Beach, 1959; Sachs & Barfield, 1974).

En un terreno más especulativo, es interesante notar que el efecto facilitador de la ansiedad sobre la conducta sexual parece estar restringido a un límite: una reducción de aproximadamente el 40% del número de intromisiones sin modificación en los otros parámetros de la cópula. Esto concuerda con la hipótesis de que es necesaria una estimulación vaginal mínima para inducir la fertilización (Erskine, et al., 1989), ya que cuando se reduce el número de intromisiones en extremo, el porcentaje de hembras preñadas disminuye. De tal suerte que, si la ansiedad sexual propicia una ejecución más efectiva de la cópula en condiciones adversas, esta reducción del número de intromisiones no debe exceder, teóricamente, el límite inferior de estimulación vaginal necesario para la fertilización. Esta idea se ve fortalecida por algunos estudios que muestran que durante la cópula grupal, en condiciones de semilibertad, tanto las ratas macho como las hembras despliegan una serie de estrategias de cooperatividad, competencia y elección de pareja, que finalmente llevan a los animales a realizar un número determinado de intromisiones antes de eyacular.

Así, la dinámica de apareamiento del grupo resulta en una cantidad de intromisiones preeyaculatorias que nunca se reduce en extremo, lo cual podría poner en riesgo su éxito reproductivo (McClintock & Anisko, 1982; McClintock, et al., 1982). En esta misma línea, se ha reportado que cuando se habilita una caja de registro en la que la hembra puede

controlar el acceso del macho a ella, ésta realiza una estrategia de pausas durante la cópula, incrementando el intervalo interintromisión estándar que se observa en la caja de Jordan-Beach. Esto provoca una serie de cambios conductuales y endócrinos en la hembra que aumentan la posibilidad del embarazo (Erskine, 1985; Erskine, et al., 1989). Finalmente, en el experimento 1 se presenta la interacción del Ro15-1788 con las benzodiacepinas durante el IFI. En vista de que el Ro15-1788 se ha propuesto como un antagonista selectivo del receptor benzodiacepínico central, los resultados del presente experimento -donde este compuesto no modifica por sí mismo el IFI, pero contrarresta claramente los efectos de las cuatro benzodiacepinas- indican que dichos ansiolíticos actúan a este nivel y fortalecen la idea de que su actividad puede estar mediada por estructuras cerebrales relevantes en los mecanismos ansiolíticos. En otras palabras, dado que el efecto central más claro de las benzodiacepinas a las dosis usadas es reducir la ansiedad, los hallazgos anteriores sugieren que es ésta y no otra propiedad la que media su efecto sobre el IFI.

Numerosas publicaciones han demostrado que los agonistas del sitio de unión a benzodiacepinas y a barbitúricos actúan a través de incrementar los efectos del GABA (Costa, et al., 1975; Haefely, 1985a). Empero, los estudios sobre la actividad ansiolítica del GABA y sus agonistas directos son contradictorios, encontrándose actividad ansiolítica en unos modelos o carencia de efecto e incluso actividad ansiogénica en otros (Graef, et al., 1986; Gardner & Piper, 1982). Los resultados del experimento 2, en el cual el muscimol fue inocuo sobre el paradigma de IFI, fundamentan la idea de que el dominio GABAérgico de este complejo receptor no participa directamente en los mecanismos subyacentes al efecto bloqueador de las benzodiacepinas sobre el IFI. En este sentido, varias evidencias sugieren que algunas acciones de las benzodiacepinas y los barbitúricos no pueden explicarse simplemente por su influencia sobre la transmisión GABAérgica (Sanger, 1985). Se ha llegado incluso a proponer la posibilidad de que la ansiedad esté relacionada con el dominio de unión a benzodiacepinas en la macromolécula de receptor GABA_A a través de un mecanismo independiente del GABA mismo (Matsumoto, 1989); además, se han descrito tanto receptores benzodiacepínicos como algunos ligandos endógenos de este receptor en áreas cerebrales que carecen de sitios de unión a GABA. Este resultado sugiere, asimismo, que el IFI puede ser un modelo de ansiedad particular (sexual) sobre el cual los agonistas directos del receptor GABAérgico no tienen efecto. El pentobarbital, por otro lado, posee acciones ansiolíticas claras en el rango de dosis utilizado en este experimento. De este modo, si consideramos a la ansiedad como un factor determinante en el mecanismo facilitador de los intervalos forzados, los resultados obtenidos con dicha droga no son sorprendentes. Al igual que las benzodiacepinas, el pentobarbital no afecta el número de intromisiones en la cópula espontánea, sugiriendo que su acción sobre el IFI no se debe a un entorpecimiento general de la conducta de apareamiento, sino quizá, a su efecto ansiolítico. La posibilidad de que el incremento en la conducta de monta provocado por este compuesto pudiera modificar inespecíficamente su efecto sobre el IFI, puede explicarse sobre las mismas bases mencionadas con anterioridad para las benzodiacepinas.

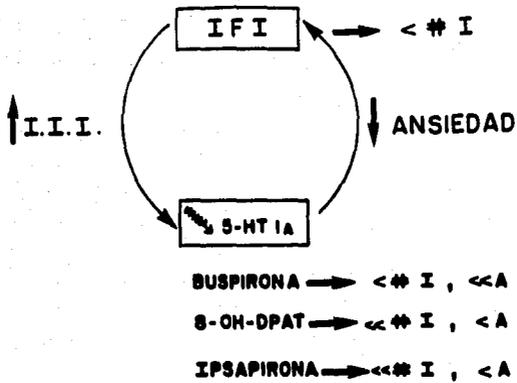
Se ha sugerido que la neurotransmisión serotoninérgica juega un papel esencial en los mecanismos neurales que controlan la cantidad de

intromisiones necesarias para eyacular. Así, diferentes autores han demostrado que la administración de varios agonistas del receptor 51A, como la 8-OH-DPAT, la ipsapirona, el lisuride, la 5-Me-DMT y el indorrenato (Bitran & Hull, 1987; Fernández-Guasti et al., 1989a; Larsson & Ahlenius, 1986) disminuyen este parámetro. A pesar de que la bupirona comparte con dichos compuestos la capacidad de estimular la conducta sexual, esta droga -en contraste con los otros dos agonistas del receptor 51A probados en el experimento- previno la reducción de las intromisiones durante el IFI. Esta diferencia puede explicarse si consideramos el debil efecto que tiene la bupirona sobre la conducta sexual espontánea (una pequeña reducción en el número de intromisiones, ver tabla 4), a las mismas dosis a las que ejerce una clara actividad ansiolítica (Barrett, et al., 1986; McClorskey, et al., 1987). En vista de lo anterior, se sugiere que la bupirona suprime la acción del intervalo forzado por un descenso del estado de ansiedad. No obstante, es interesante notar que la ligera reducción del número de intromisiones provocado por la bupirona en la cópula ad libitum no se presenta durante la prueba de intervalos forzados. Esta paradoja indica que el alargamiento del intervalo interintromisión inherente al IFI probablemente interfiere con el mecanismo facilitador de la bupirona sobre la conducta sexual (esquema 2). Sin embargo, no existe evidencia directa de este hecho y será necesario realizar experimentos donde se analice el efecto de la prolongación del intervalo interintromisión sobre la facilitación de la conducta sexual provocada por agonistas 51A.

Es notable que la reducción del número de intromisiones causada por la administración de algunos agonistas serotoninérgicos sea cuantitativamente distinta de aquella obtenida por efecto de los intervalos forzados. Así, la inyección de dosis altas de 8-OH-DPAT e ipsapirona pueden desencadenar la eyaculación en las primeras intromisiones, mientras que el efecto del IFI rara vez la provoca antes de cuatro o cinco. Lo anterior sugiere que participan distintos mecanismos en el control de tales efectos.

Los resultados de este experimento muestran también que la 8-OH-DPAT y la ipsapirona no modifican o incluso potencian el efecto del IFI, respectivamente. Dichos hallazgos son congruentes con el gran cuerpo de evidencias farmacológicas que demuestran la drástica influencia facilitadora de estas drogas sobre la conducta sexual. Es posible que la fuerte estimulación de la cópula provocada por los agonistas 51A tienda a enmascarar su actividad ansiolítica durante la condición de intervalos forzados. Así, la potenciación en el descenso de las intromisiones observada tras la aplicación de ipsapirona probablemente obedece a un efecto directo sobre la conducta sexual.

Una explicación general de los datos contradictorios encontrados con los ansiolíticos serotoninérgicos se ilustra en el esquema 2. A pesar de que las tres drogas actúan sobre el mismo receptor, existen entre ellas claras diferencias en sus efectos ansiolíticos y estimuladores de la conducta sexual: mientras la bupirona es un fármaco con actividad ansiolítica ampliamente demostrada, en la ipsapirona y la 8-OH-DPAT esta propiedad es menos clara cuando se evalúa en varios modelos de ansiedad. Por el contrario, estas dos últimas drogas, reducen el número de intromisiones en una proporción mucho más acentuada que la bupirona. Por lo tanto, el desbalance entre estos dos factores durante el IFI, podría reflejarse o bien en una mayor reducción del número de intromisiones o en un bloqueo del efecto de los intervalos forzados.



Esquema 2. Modelo de interacción entre los ansiolíticos que actúan a nivel del receptor 5-HT 1A y el IFI. En este modelo se asume que el alargamiento del intervalo interintrusión (I.I.I.) durante el IFI afecta la reducción del número de intrusiones (# I) provocada por los agonistas 5-HT 1A, en tanto que estos últimos modifican el IFI por una reducción en la ansiedad. El efecto final depende de las diferencias existentes entre estos fármacos en cuanto a su capacidad para facilitar la conducta sexual (< # I) y su actividad ansiolítica (< A).

Diversos estudios han demostrado que la aplicación cutánea de choques eléctricos estimula la conducta sexual desencadenando la eyaculación con un número menor de intromisiones (Barfield & Sachs, 1968; Caggiula, & Eibergen, 1969; Sachs & Barfield, 1974). Se ha propuesto igualmente, que estados emocionales como el estrés o la ansiedad participan en esta estimulación y que un mecanismo similar podría también operar sobre el efecto del IFI (Sachs & Barfield, 1974). El presente trabajo aporta evidencias farmacológicas directas que apoyan esta idea. En este sentido, resulta interesante que los choques eléctricos sean capaces de provocar el mismo efecto bifásico sobre la conducta sexual que el observado por la administración de drogas ansiogénicas. Beach y cols. (1956) reportaron que los choques de baja intensidad reducen el número de intromisiones preeyaculatorias en igual proporción que la observada en nuestros estudios, mientras que los choques muy intensos inhiben por completo la cópula. Aunque este efecto facilitador se ha replicado en numerosas ocasiones y bajo diferentes condiciones, no se ha dado una explicación concluyente a dicho fenómeno. En vista de que las descargas eléctricas se han identificado como un estímulo aversivo ansiogénico (Treit, 1985; Broekkamp, et al., 1989; Hoon, et al., 1977) en diversos modelos animales y humanos, es lógico suponer que éstas aumenten la ansiedad y, dependiendo de su intensidad, faciliten o inhiban el apareamiento. En apoyo a dicha idea se ha visto que en el caballo, la actividad sexual se suprime si se asocia la erección con un estímulo eléctrico doloroso o un ambiente novedoso (condición considerada como ansiogénica) y que este efecto se puede prevenir por la administración de diazepam en ambos casos (McDonnell, et al., 1985, 1986). Esta respuesta bifásica se ha hecho extensiva a otras situaciones aversivas. Así, se ha observado recientemente que la asociación condicionada de malestar intestinal provocado por la inyección de cloruro de litio después de la cópula reduce la proporción de ratas que despliegan la conducta sexual; sin embargo, es muy sugerente el hecho de que los animales que siguen copulando en estas condiciones, presenten un patrón de intromisiones reducido a lo largo del aprendizaje aversivo (Peters, et al., 1989). Más aún, los animales que ya han sido condicionados aversivamente despliegan conductas características de estados ansiosos (como el enterramiento) hacia la hembra receptiva (Peters, 1983). En otro estudio, se observó que si se les permite un máximo de siete intromisiones para alcanzar la eyaculación, las ratas "aprenden" a eyacular cada vez más pronto, es decir, el porcentaje de animales que alcanza la eyaculación con siete o menos intromisiones aumenta (Silberberg & Adler, 1974). Aunque los autores proponen que este aprendizaje está relacionado a un efecto similar al del intervalo forzado ya que los animales incrementaron espontáneamente el intervalo interintromisión durante el esquema de entrenamiento, estos datos se pueden interpretar también como el resultado de someter al animal a una prueba de ansiedad anticipatoria, en vista de que las conductas indicadoras de este estado emocional son más frecuentes. El concepto de "aprender" a eyacular con menos intromisiones indica un proceso complejo que necesariamente involucra varios pasos. Inicialmente, los machos reconocen que la actividad sexual en esas condiciones es difícil de realizar y posteriormente, realizan una estrategia copulatoria que consiste en eyacular con menos intromisiones, pero en un tiempo más largo, por lo cual se ve aumentado el intervalo interintromisión. Al parecer, esta conducta aberrante revela una estrategia muy interesante de apareamiento que se implementa cuando las condiciones son

desfavorables, y demuestra, asimismo, que los animales son capaces de distinguir dichas condiciones y adecuar su comportamiento a ellas. Algo similar proponemos que sucede durante el intervalo forzado. Se han descrito, además, otros paradigmas o condiciones experimentales en las cuales, ante, por ejemplo, una hembra receptiva poco cooperativa (Gerall, 1958) el macho desarrolla una conducta de apareamiento similar.

De los reportes descritos se puede concluir que situaciones aversivas muy diversas pueden resultar en un mismo efecto bifásico sobre la cópula: por un lado, la reducción del número de intromisiones en una proporción muy similar a aquella encontrada durante el IFI y por otro, la supresión de la actividad sexual. En conclusión, el mecanismo común implicado en todas estas manipulaciones puede ser un aumento en la ansiedad provocado por aversión o "frustración", el cual a su vez, aumenta la excitación sexual permitiendo al animal copular más efectivamente. Es difícil argumentar respecto al significado biológico de este fenómeno. No obstante, podría especularse que la excitación sexual, provocada por la ansiedad, ofrece un mecanismo mediante el cual el macho es capaz de acelerar la eyaculación asegurando así la fertilización de la hembra bajo condiciones ambientales desfavorables y que, por otro lado, suprime el inicio de la cópula ante situaciones altamente peligrosas o aversivas en extremo. En este sentido, se ha reportado que en paradigmas de semilibertad donde la cópula es grupal en las ratas, los machos subordinados eyaculan con menos intromisiones que los dominantes (McClintock, et al., 1982). Estos autores sugieren que el "estres social" podría estar involucrado en dicho efecto.

A pesar de que la reducción del número de intromisiones provocada por el intervalo forzado se asemeja a la eyaculación precoz en los humanos, es necesario aclarar que la interpretación que se le da en la rata a ese efecto es el de una facilitación de la conducta sexual, mientras que en los humanos se considera una forma de impotencia. Por ello, las extrapolaciones de la investigación básica a la clínica en este sentido deben hacerse cuidadosamente. No obstante, el paralelismo que hay entre los efectos que provoca la ansiedad sobre la conducta sexual humana y en animales es muy sugerente y vale la pena mencionarlo. La ansiedad se ha considerado como el principal factor etiológico asociado a las disfunciones sexuales (Petersson & O'Gorman, 1989). De este modo, la eyaculación precoz psicogénica se encuentra asociada en muchos casos a episodios de ansiedad sexual (es decir, aquella que se desencadena por algún evento relacionado al coito), mientras que estados de ansiedad muy pronunciados pueden resultar en una inhibición de la erección e impotencia. Por otra parte, se ha descrito que diversas técnicas que reducen la ansiedad son muy efectivas en el tratamiento de ambas disfunciones sexuales (Norton & Jehu, 1984).

En suma, los resultados presentados en este segundo estudio indican que el IFI probablemente facilita la conducta sexual a través de un mecanismo donde el incremento en la ansiedad sexual forma parte de una serie de factores que subyacen a este interesante fenómeno.

REFERENCIAS

1. Abraham K. Ejaculatio praecox. Selected papers. London. Institute Psycho-analysis and Hogarth Press, 1927.
2. Adler N. & Zoloth S. Copulatory behavior can inhibit pregnancy in female rats. *Science*, 168: 1480-1482, 1970.
3. Ågmo A. Cholinergic mechanisms and sexual behavior in the male rabbit. *Psychopharmacology*, 51: 43-45, 1976.
4. Ågmo A., Soulairac M.L. & Soulairac A. Preoptic lesions, sexual behavior and spontaneous ejaculation in the rat. *Scand. J. Psychol.*, 18: 345-347, 1977.
5. Ahlenius S., Eriksson H., Larsson K., Modigh K. & Sodersten P. Mating behavior in the male rat treated with p-chlorophenylalanine methyl ester alone or in combination with pargyline. *Psychopharmacologia (Berl.)* 20: 383-388, 1971.
6. Ahlenius S., Heimann M. & Larsson K. Prolongation of the ejaculation latency in the male rat by thioridazine and chlorimipramine. *Psychopharmacol.* 65: 137-140, 1979.
7. Ahlenius S., Larsson K. & Svensson L. Further evidence for an inhibitory role of central 5-HT in male rat sexual behavior. *Psychopharmacol.*, 68: 217-220, 1980.
8. Ahlenius S., Engel J., Larsson K. & Svensson L. Effects of pergolide and bromocriptine on male rat sexual behavior. *J. Neural Trans.*, 54: 165-170, 1982.
9. Ahlenius S. & 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: 463-466, 1984a.
10. Ahlenius S. & Larsson K. Lisuride, LY-141865 and 8-OH-DPAT facilitate male rat sexual behavior via a non-dopaminergic system. *Psychopharmacol.* 83: 330-334, 1984b.
11. Aron C. La neurobiologie du comportement sexuel des mammiferes. In: Dalacour J. Neurobiologie des comportements. Hermann, Paris, 57-108, 1984.
12. Bailey D., Dolan A., Pharoah P. & Herbert J. Role of gonadal and adrenal steroids in the impairment of the male rat's sexual behavior by hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*, 39: 555-562, 1984.
13. Bard P. The hypothalamus and sexual behavior. *Assoc. Res. Publ. Neurol. Ment. Dis.*, 20: 551-579, 1940.

14. Barfield R. Activation of copulatory behavior by androgen implanted into the preoptic area of the male fowl. *Horm. Behav.*, 1: 37-52, 1969.
15. Barfield R. & Geyer L. Sexual Behavior: Ultrasonic postejaculatory song of the male rat. *Science*, 176: 1349-1350, 1972.
16. Barfield R. & Sachs B. Sexual behavior: Stimulation by painful electric shock to the skin in male rats. *Science*, 161: 392-394, 1968.
17. Barfield R. Wilson C. & McDonald P. Sexual Behavior: Extreme reduction of postejaculatory refractory period by midbrain lesions in male rats. *Science*, 189: 147-149, 1975.
18. Barrett J., Witkin J., Mansbach R., Skolnick P. & Weissman B. Behavioral studies with anxiolytic drugs III. Antipunishment actions of buspirone in the pigeon do not involve benzodiazepine receptor mechanisms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 238: 1009-1013, 1986.
19. Beach F. Effects of cortical lesions upon the copulatory behavior of male rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 29: 193-245, 1940.
20. Beach F. & Fowler H. Effects of "situational anxiety" on sexual behavior in male rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 52: 245-248, 1959.
21. Beach F., Conovitz M., Steinberg F. & Goldstein A. Experimental inhibition and restoration of mating behavior in male rats. *J. Genet. Psychol.* 89: 165-181, 1956.
22. Bean J., Núñez A. & Conner R. Effects of medial preoptic lesions on male mouse ultrasonic vocalizations and copulatory behavior. *Brain Res. Bull.*, 6: 109-112, 1981.
23. Beck C. & Cooper S. Beta-carboline F6-7142-reduced aggression in male rats: Reversed by the benzodiazepine receptor antagonist, Ro15-1788. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24: 1645-1649, 1986.
24. Bermant G. Effects of single and multiple enforced intercopulatory intervals on the sexual behavior in the male rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 57: 398-403, 1964.
25. Bermant G., Glickman S. & Davidson J. Effect of limbic lesions on copulatory behavior of male rats. *J. Comp. Psychol.* 65: 118-125, 1968.
26. Beyer C. (Ed). *Endocrine control of sexual behavior.* Raven Press, N.Y. 413 pp., 1979.
27. Bitran D. & Hull E. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 11: 365-389, 1987.

28. Bitran D., Miller S., McQuade D., Leipheimer R. & Sachs B. Inhibition of sexual reflexes by lumbosacral injection of a GABA_B agonist in the male rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 31: 657-666, 1989.
29. Broekkamp C., Berendsen H., Jenck F. & Van Delft A. Animal models of anxiety and response to serotonergic drugs. *Psychopathology*, 22: 1-12, 1989.
30. Brookhart J. & Dey F. Reduction of sexual behavior in male guinea pigs by hypothalamic lesions. *Am. J. Physiol.*, 133: 551554, 1941.
31. Brown C. & Johnson A. Ethyl beta carboline 3-carboxylate reverses the effect of benzodiazepines in a test detecting anxiolytic activity. *Br. J. Pharmacol.*, 75: 43P, 1982.
32. Caggiula A. Analysis of the copulation-reward properties of posterior hypothalamic stimulation in male rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 70: 399-412, 1970.
33. Caggiula A. & Eiberger R. Copulation of virgin male rats evoked by painful peripheral stimulation. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 69: 411-419, 1969.
34. Caggiula & Hoebel B. "Copulation-reward" site in the posterior hypothalamus. *Science*, 153: 1284-1285, 1966.
35. Caggiula A., Antelman S. & Zigmond M. Disruption of copulation in male rats after hypothalamic lesions: A Behavioral, anatomical and neurochemical analysis. *Brain Res.*, 59:273-287, 1973.
36. Carlsson S. & Larsson K. Mating in the rats after local anestheziation of the penis gland. *Z. Tierpsychol.*, 21: 854-856, 1964.
37. Chopin Fh. & Briley M. Animal models of anxiety and the effects of compounds that modify 5-HT neurotransmission. *Trends Pharmacol. Sci.*, 8: 383-388, 1987.
38. Clark J., Kalra P. & Kalra S. Neuropeptide Y stimulates feeding but inhibits sexual behavior in rats. *Endocrinology*, 117: 2435-2442, 1985 a.
39. Clark J. Smith E. & Davidson J. Enhancement of sexual motivation in male rats by yohimbine. *Science*, 225: 847-849, 1984.
40. Clark J., Smith E. & Davidson J. Evidence for the modulation of sexual behavior by alfa-adrenoreceptors in male rats. *Neuroendocrinology*, 41: 36-43, 1985 b.
41. Clark J., Smith E. & Davidson J. Testosterone is not required for the enhancement of sexual motivation by yohimbine. *Physiol. Behav.*, 35: 517-521, 1985 c.

42. Commins D. & Yahr P. Lesions in the sexually dimorphic area disrupt mating and marking in male gerbils. *Brain Res. Bull.*, 13: 185-193, 1984.
43. Concannon J. & Freda J. Modulation of conditioned taste aversion by sodium pentobarbital. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 13: 761-764, 1979.
44. Cooper A. A clinical study of "coital anxiety" in male potency disorders. *J. Psychosom. Res.*, 13: 143-147, 1969.
45. Costa E., Guidotti A. & Mao C. Evidence for the involvement of GABA in the actions of benzodiazepines: Studies on rat cerebellum. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 14: 131-152, 1975.
46. Crowley W., Popolow H. & Ward O. From dud to stud: Copulatory behavior elicited through conditioned arousal in sexually inactive male rats. *Physiol. Behav.*, 10: 391-394, 1973.
47. Davidson J. Characteristics of sex behaviour in male rats following castration. *Anim. Behav.*, 14: 266-272, 1966.
48. Demski L. & Knigge K. The telencephalon and hypothalamus of the bluegill (*Lepomis macrochirus*): Evoked feeding, aggressive and reproductive behavior with representative frontal sections. *J. Comp. Neurol.*, 143: 1-16, 1971.
49. Devor, M. Components of mating dissociated by lateral olfactory tract transection in male hamsters. *Brain Res.*, 64: 437-441, 1973.
50. Dewsbury D.A. A quantitative description of the behavior in rats during copulation. *Behaviour*, 29: 154-178, 1966.
51. Dewsbury D.A. Copulatory behavior of rats- variations within the dark phase of the diurnal cycle. *Comm. Behav. Biol.* 1: 373-377, 1968.
52. Dewsbury D.A. & Davies H. Effects of reserpine on copulatory behavior in male rats. *Physiol. Behav.*, 5: 1331-1333, 1970.
53. Dewsbury D.A. Effects of tetrabenazine on the copulatory behavior of male rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 17: 221-226, 1972.
54. Dewsbury D.A., Davies H. & Jansen P. Effects of the monoamine oxidase inhibitors on the copulatory behavior of male rats. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 24: 209-217, 1972.
55. Dewsbury D.A., Goodman E., Salis P. & Bunnell B. Effects of hippocampal lesions on copulatory behavior of male rats. *Physiol. Behav.*, 3: 651-656, 1968.
56. Doherty P., Bartke A. & Smith M. Hyperprolactinemia and male sexual behavior: Effects of steroid replacement with estrogen plus dihydrotestosterone. *Physiol. Behav.*, 35: 99-104, 1985.
57. Dorow R., Horowisky R., Paschelke G., Amin M. & Braestrup C. Severe

- anxiety induced by FG-7142, a beta-carboline ligand for benzodiazepine receptor. *Lancet* I (8): 98-99, 1983.
58. Dorsa D. & Smith E. Facilitation of mounting behavior in male rats by intracranial injections of luteinizing hormone-releasing hormone. *Peptides*, 1: 147-155, 1980.
 59. DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). American Psychiatric Association Press, Washington, D.C., 1987.
 60. Duman R., Sweetnam P., Gallombardo P. & Tallman J. Molecular biology of inhibitory amino acid receptors. *Molecular Neurobiology*, 1: 155-189, 1987.
 61. Emery D. & Sachs B. Copulatory behavior in male rats with lesions in the bed nucleus of the stria terminalis. *Physiol. Behav.*, 17: 803-806, 1976.
 62. Engel J., Hjorth S., Svensson K., Carlsson A., Liljeqvist S. Anticonflict effect of the putative serotonine receptor agonist 8-hydroxy-2(di-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT). *Eur. J. Pharmacol.*, 150: 365-368, 1984.
 63. Erskine M. Effects of paced coital stimulation on estrus duration in intact cycling rats and ovariectomized and ovariectomized-adrenalectomized hormone-primed rats *Behav. Neurosci.*, 99: 151-161, 1985.
 64. Erskine M., Kornberg E. & Cherry J. Paced copulation in rats: Effects of intromission frequency and duration on luteal activation and estrus length. *Physiol. Behav.* 45: 33-39, 1989.
 65. Fernández-Guasti A., Larsson K. & Beyer C. GABAergic control of masculine sexual behavior. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 24: 1065-1070, 1986 a.
 66. Fernández-Guasti A., Larsson K. & Vega-Sanabria J. Depression of postejaculatory ultrasonic vocalization by (+) bicuculline. *Behav. Brain Res.*, 19: 35-39, 1986 b.
 67. Fernández-Guasti A., Escalante A. & Ågmo A. Inhibitory action of various 5-HT 1B receptor agonists on rat masculine sexual behaviour. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 34: 811-816, 1989 a.
 68. Fernández-Guasti A. & Hong E. Antianxiety effects of various putative 5-HT 1 receptor agonists on the conditioned defensive burying paradigm. In: Baven P., Cools A. & Archer T. *Behavioural Pharmacology of 5-HT*. 377-383, Lawrence Erlbaum Associates, Publ. London, 1989 b.
 69. Fernández-Guasti A., Roldán-Roldán, G. & Saldívar, A. Reduction in anxiety after ejaculation in the rat. *Behav. Brain Res.*, 32: 23-29, 1989 c.
 70. Fernández-Guasti A., Escalante A., Ågmo A. & Hong E. Behavioural

actions of the serotonergic anxiolytic indorrenate Pharmac. Biochem. Behav. 37: in press, 1990 a.

71. Fernández-Guasti A. & López-Rubalcava C. Evidence for the involvement of the 5-HT 1A receptor in the anxiolytic action of indorrenate and ipsapirone. Psychopharmacol., 101: 354-359, 1990 b.
72. Fernández-Guasti A. & Picazo O. The actions of diazepam and serotonergic anxiolytics vary according to the gender and the estrous cycle phase. Pharmacol. Biochem. Behav., 36, in press, 1990 c.
73. Fernández-Guasti A, Roldán-Roldán G. & Saldívar A. Pharmacological manipulation of anxiety and male rat sexual behavior. Pharmacol. Biochem. Behav., 35: 263-267, 1990 d.
74. Fernández-Guasti A., Roldán-Roldán G. & Larsson K. The role of anxiety on the facilitatory effect of the enforced interintromission interval on male rat sexual behaviour. Behav. Neurosci. Submitted, 1990 e.
75. File S., Pellow S. & Braestrup C. Effects of the beta-carboline, FG-7142, in the social interaction test of anxiety and the holeboard: Correlations between behaviour and plasma concentrations. Pharmacol. Biochem. & Behav., 22: 941-944, 1985.
76. Freud S. Inhibition, Symptoms & Anxiety. Norton Library Ed., 1956.
77. Gardner C. Piper D. Effects of agents which enhance GABA-mediated neurotransmission on licking conflict in rats and exploration in mice. Eur. J. Pharmacol., 83: 25-33, 1982.
78. Gerall A. Effects of interruption of copulation on male guinea pig sexual behavior. Psychol. Rep., 4: 215-221, 1958.
79. Gessa G., Paglietti E. & Quarantotti B. Induction of copulatory behavior in sexually inactive rats by naloxone. Science, 204: 203-205, 1979.
80. Giamonio G., Lund N. & Gerall A. effect of diencephalic and rhinencephalic lesions on the male rat's sexual behavior. J. Comp. Physiol. Psychol., 73: 38-46, 1970.
81. Ginton A. & Merari A. Long range effects of MPOA lesion of mating behavior in the male rat. Brain Res., 120: 158-163, 1977.
82. Graef F. & Rawlins J. Dorsal periaqueductal gray punishment, septal lesions and the mode of action of minor tranquilizers. Pharmacol. Biochem. Behav., 12: 41-45, 1980.
83. Graef F., Brandao M., Audi E. & Schutz M. Modulation of the brain aversive system by GABAergic and serotonergic mechanisms. Behav. Brain. Res., 21: 65-72, 1986.

84. Green J. Clemente C. & De Groot J. Rhinencephalic lesions and behavior in cats. *J. Comp. Neurol.*, 108: 505-545, 1957.
85. Haefely W. Actions and interaction of benzodiazepines agonists and antagonists at GABAergic synapses. In: Bowrey N. Actions and interactions of GABA and benzodiazepines. 263-285 pp., Raven Press, 1984.
86. Hefely W. Tranquilizers. In: Grahame-Smith D. *Psychopharmacology*. 92-182 pp., Elsevier Sciences Publisher.
87. Haefely W. & Polc P. Physiology of GABA enhancement by benzodiazepines and barbiturates. In: Olsen R & Venter J. Benzodiazepine-GABA receptors and chloride channels: Structural and functional properties. Alan R. Liss.
88. Hard E. & Larsson K. Effects of mounts without intromission upon sexual behaviour in male rats. *Anim. Behav.*, 16: 538-540, 1968.
89. Hard E. & Larsson K. Effects of delaying intromissions on male rat's mating behavior. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 70: 413-416, 1970.
90. Harris V. & Sachs B. Copulatory behavior in male rats following amygdaloid lesions. *Brain Res.*, 86: 514-518, 1975.
91. Hart B. The medial preoptic-anterior hypothalamic area and sociosexual behavior of male dogs: A comparative analysis. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 86: 328-349, 1974.
92. Hart B., Haugen C. & Peterson D. Effects of medial preoptic-anterior hypothalamic lesions on mating behavior of male cats. *Brain Res.*, 54: 177-191, 1973.
93. Heimer L. & Larsson K. Drastic changes in mating behavior of male rats following lesions in the junction of diencephalon and mesencephalon. *Experientia*, 20: 460-461, 1964.
94. Heimer L. & Larsson K. Impairment of mating behavior in male rats following lesions in the preoptic-anterior hypothalamic continuum. *Brain Res.*, 3: 248-263, 1966/67.
95. Hillarp N., Olivercrona H. & Silfverskiöld W. Evidence for the participation of the preoptic area in the male mating behavior. *Experientia*, 10: 224, 1954.
96. Hlinak Z., Madlafousek J. & Krejci I. Effects of lisuride on precopulatory and copulatory behavior of adult male rats. *Psychopharmacol.*, 79:231-235, 1983.
97. Hoon P., Wincze J. & Hoon E. A test of reciprocal inhibition: Are anxiety and sexual arousal mutually inhibitory? *J. Abnor. Psychol.*, 86: 65-74, 1977.
98. Hunkeler W., Mohler H., Pieri L., Polc P., Bonetti E., Cumin R.,

- Schaffner R. & Haefely W. Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature*, 290: 514-516, 1981.
99. Hutchison J.B. Effects of hypothalamic implants of gonadal steroids on courtship behavior in barberry doves (*Streptopelia risoria*) *J. Endocrinol.*, 50: 97-133, 1971.
 100. Iversen S.D. Animal models of anxiety. In: Timpler M. *Benzodiazepines Divided: A Multidisciplinary Review*. 87-97 pp. Wiley, N.Y., 1983.
 101. Johnston A. & File S. 5-HT and anxiety: Promises and pitfalls. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 24: 1467-1470, 1986.
 102. Jones W., Faseg J. & Park P. Treatment of single partner sexual dysfunctions by systematic desensitization. *Obst. Gynecol.*, 39: 411-417, 1972.
 103. Kaplan H. *The New Sex Therapy: Active treatment of sexual dysfunctions*. Brunner/Mazel, N.Y., 1974.
 104. Kihlstrom J. & Ågmo A. Some effects of vasopressin on sexual behavior and seminal characteristics in intact and castrated rabbits. *J. Endocrinol.*, 60: 445-453, 1974.
 105. Killman F. & Auerback R. Treatments of premature ejaculation and psychogenic impotence: A critical review of the literature. *Arch. Sex. Behav.*, 8: 81-100, 1979.
 106. Klain F. & Rabkin J. *Anxiety. New Research and Changing Concepts*. Raven Press, N.Y., 1981.
 107. Kockoot G., Dittman F. & Nusselt L. Systemic desensitization of erectile impotence: A controlled study. *Arch. Sex. Behav.*, 4: 493-499, 1975.
 108. Kuhar M. Neuroanatomical substrates of anxiety: a brief survey. *T I N S*, 9: 307-311, 1986.
 109. Kurtz R. & Adler N. Electrophysiological correlates of copulatory behavior in the male rat: Evidence for a sexual inhibitory process. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 84: 225-239, 1973.
 110. Larsson K. *Conditioning and Sexual Behaviour in the Male Albino Rat*. Almqvist & Wikesll, Stockholm, 1956.
 111. Larsson K. The effect of restraint upon copulatory behaviour in the rat. *Anim. Behav.*, 7: 23-25, 1959.
 112. Larsson K. Mating behavior in male rats after cerebral cortex ablation I. Effects of lesions in the dorsolateral and the median cortex. *J. Exp. Zool.*, 151: 167-176, 1962.
 113. Larsson K. Non-specific stimulation and sexual behaviour in the

- male rat. Behaviour, 20: 110-114, 1963.
114. Larsson K. Mating behaviour in male rats after cerebral cortex ablation II. Effects of lesions in the frontal lobes compared to lesions in the posterior half of the hemispheres. J. Exp. Zool., 155: 203-214, 1964.
 115. Larsson K. Impaired sexual performances in the male rats after anosmia induced peripherally or centrally. Brain Behav. Evol., 4: 463-471, 1971.
 116. Larsson K. Sexual Behaviour: The result of an interaction. In: Money J & Zubin J. Contemporary sexual behaviour: Critical issues in the 1970's. John Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1973.
 117. Larsson K. Sexual impairment of inexperienced male rats following pre and post-puberal olfactory bulbectomy. Physiol. Behav., 14: 195-199, 1975.
 118. Larsson K. Features of the neuroendocrine regulation of sexual behavior. In: Beyer C. Endocrine control of sexual behavior. 77-163, pp. Raven Press, N.Y., 1979.
 119. Larsson K. & Ahlenius S. Masculine sexual behavior and brain monoamines. In: Segal M. Psychopharmacology of sexual disorders. 15-31, pp. John Libbey, London, 1986.
 120. Larsson K. & Heimer L. Mating behaviour of male rats after lesions in the preoptic area. Nature, 202: 413-414, 1964.
 121. Lehman M., Powers J. & Winans S. Stria terminalis lesions alter the temporal pattern of copulatory behavior in the male golden hamster. Behav. Brain Res., 8: 109-128, 1983.
 122. Lisk R. Copulatory activity of the male rat following placement of preopti-anterior hypothalamic lesions. Exp. Brain Res., 5: 306-313, 1968.
 123. Lister R. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. Pharmac. Ther., 46: 321-340, 1990.
 124. Lodder J. Penile deafferentation and the effect of mating experience on sexual motivation in adult male rats. Physiol. Behav., 17: 571-573, 1976.
 125. Lodder J. & Zeilmaker G. effects of pelvic nerve and pudendal nerve transection on mating behaviour in the male rat. Physiol. Behav., 16: 745-751, 1976.
 126. Madlafousek J., Freund K. & Grotova I. Variables determining the effects of electrostimulation in the lateral preoptic area on the sexual behavior of male rats. J. Comp. Physiol. Psychol., 72: 28-44, 1970.
 127. Malmnas C.O. Monoaminergic influence of testosterone-activated

- copulatory behavior in the castrated male rat. *Acta Physiol. Scand. (Suppl.)* 375: 1-128, 1973.
128. Malsbury C.W. Facilitation of male rat copulatory behavior by electrical stimulation of the medial preoptic area. *Physiol. Behav.*, 7: 797-805, 1971.
 129. Martino V., Mas M. & Davidson J. Chlordiazepoxide facilitates erections and inhibits seminal emission in rats. *Psychopharmacol.* 91: 85-89, 1987.
 130. Masters W. & Johnson V. *Human Sexual Inadequacy*. Little Brown, Boston, 1970.
 131. Matsumoto R.R. GABA receptors: Are cellular differences reflected in function? *Brain Res. Rev.*, 14: 203-225, 1989.
 132. McClintock M. & Anisko J. Group mating among Norway rats I. Sex differences in the pattern and neuroendocrine consequences of copulation. *Anim. Behav.*, 30: 398-409, 1982.
 133. McClintock M., Anisko J. & Adler N. Group mating among Norway rats II. Social Dynamics of copulation: Competition, cooperation and mate choice. *Anim. Behav.*, 30: 410-425, 1982.
 134. McClorskey T., Paul B. & Commissaris R. Buspirone effect in an animal conflict procedure: Comparison with diazepam and phenobarbital. *Pharmac. Biochem. Behav.*, 27: 171-175, 1987.
 135. McDonnell S., Kenney R., Meckley P. & Garcia M. Conditioned suppression of sexual behavior in stallions and reversal with diazepam. *Physiol. Behav.*, 34: 951-956, 1985.
 136. McDonnell S., Kenney R., Meckley P. & Garcia M. Novel environment suppression of stallion sexual behavior and effects of diazepam. *Physiol. Behav.*, 37: 503-505, 1986.
 137. Meisel, R.L. Effects of postweaning rearing condition on the recovery of copulatory behavior from lesions of the medial preoptic area in rats. *Dev. Psychobiol.*, 15: 331-338, 1982.
 138. Meisel R.L., Lumia A. & Sachs B. Disruption of sexual behavior of male rats by olfactory bulbectomy at two, but not ten, days of age. *Exp. Neurol.*, 77: 612-624, 1982.
 139. Merari A. & Ginton A. Characteristics of exaggerated sexual behavior induced by electrical stimulation of the medial preoptic area in male rats. *Brain Res.*, 86: 97-108, 1975.
 140. Miczek K. & Luttinger D. Differential attenuation of two kinds of conditioned suppression by d-amphetamine and pentobarbital. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 205: 282-290, 1978.
 141. Mitler M., Modern B., Levine S. & Dement W. The effects of parachlorophenylalanine on the mating behavior of male rats.

Physiol. Behav., 8: 1147-1150, 1972.

142. Murphy M. & Schneider G. Olfactory bulb removal eliminates mating behavior in the male golden hamster. *Science*, 167: 302-304, 1970.
143. Nauta W. J. Modulation of the limbic system by the cerebral cortex. *J. Psychiat. Res.*, 8: 167-187, 1971.
144. Norton G.R. & Jehu D. The role of anxiety in sexual dysfunctions: A review. *Arch. Sex. Behav.*, 13: 165-183, 1984.
145. Paglietti E., Pellegrini Quarantotti B., Mereau G. & Gessa G. Apomorphine and L-DOPA lower ejaculation threshold in the male rat. *Physiol. Behav.*, 20: 559-562, 1978.
146. Patterson D. & O'Gorman S. Sexual anxiety in sexual dysfunction. *Br. J. Psychiat.*, 155: 374-378, 1989.
147. Paxinos G. Interruption of septal connections: Effects on drinking, irritability and copulation. *Physiol. Behav.*, 17: 81-88, 1976.
148. Paxinos G. & Bindra D. Hypothalamic and midbrain neural pathways involved in eating, drinking, irritability, aggression and copulation in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 82: 1-14, 1973.
149. Fellow S. & File S. Multiple sites of action for anxiogenic drugs: Behavioural, electrophysiological and biochemical correlations. *Psychopharmacol.*, 83: 304-315, 1984.
150. Peters R. Learned aversions to copulatory behaviors in male rats. *Behav. Neurosci.*, 97: 140-145, 1983.
151. Peters R., Blythe B., Koch P. & Kueker C. Copulation-illness associations in male rats: Lithium chloride dose and delay manipulations. *Behav. Neurosci.*, 103: 117-123, 1989.
152. Pfau J. & Gorzalka B. Opioids and sexual behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 11: 1-34, 1987.
153. Phoenix Ch. Hypothalamic regulation of sexual behavior in male guinea pigs. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 54: 72-77, 1961.
154. Powers J., Newman S. & Bergondy M. MPOA and BNST lesions in male syrian hamsters: Differential effects on copulatory and chemoinvestigatory behaviors. *Behav. Brain Res.*, 231: 181-195, 1987.
155. Qureshi G. & Sodersten P. Sexual activity alters the concentration of amino acids in cerebrospinal fluid of male rats. *Neurosci. Lett.*, 70: 374-378, 1986.
156. Reiman E., Raichle M., Butler F., Herskovitch P. & Robins E. *Nature*, 330: 683-685, 1984.
157. Rosemberg R. Anxiety. Can it be classified? In: Rafaelsen O. &

Ward J. Benzodiazepines: An update. Roche, Denmark, 51-60 pp. 1985.

158. Sachs B. Conceptual and neural mechanisms of masculine copulatory behavior. In: McGill T., Dewsbury D. & Sachs B. Sex and behavior. 267-295 pp., Plenum Press, N.Y., 1978.
159. Sachs B. & Barfield R. Copulatory behavior in male rats given intermittent electric shocks: Teoretical implications. J. Comp. Physiol. Psychol., 86: 607-615, 1974.
160. Sachs B. & Meisel R. The physiology of male sexual behavior. In: Knobill E. & Neill J. The physiology of reproduction. Raven Press, N.Y., 1988.
161. Salis P. & Dewsbury D. p-Chloropenylalanine facilitates copulatory behavior in male rats. Nature, 232: 400-401, 1971.
162. Sanger, D. J. GABA and the behavioral effects of anxiolytic drugs. Life Sci., 36: 1503-1513, 1985.
163. Schmidt R. Preoptic activation of frog mating behavior. Behaviour, 30: 239-257, 1968.
164. Schoefield P., Darlison M., Fijita N., Burt D., Stephenson F., Rodrigez H., Rhee L., Ramachandran J., Reale V., Glencore T., Seeburg P. & Bernard E. Sequence and expression of GABA A receptor shows a ligand-gated receptor super-family. Nature, 328: 221-227, 1987.
165. Siegel S. Non parametric statistics for the behavioural sciences. McGraw Hill, N.Y., 1956.
166. Spilberberg A. & Adler N. Modualtion of the copulatory sequence of the male rat by a schedule of reinforcement. Science, 185: 374-376, 1974.
167. Slimp J., Hart B. & Goy R. Heterosexual, autosexual and social behavior of adult male rhesus monkeys with medial preoptic-anterior hypothalamic lasions. Brain Res., 142: 105-122, 1978.
168. Sodersten P., Brage D. & Hole K. Effects of p-chloroamphetamine and 5,7-dihydroxytryptamine on the rat sexual behavior of gonadectomized male and female rats. Pharmacol. Biochem. Behav., 9: 499-508, 1978.
169. Soulairac A. & Soulairac M.L. Effects des lesions hypothalamiques sur le comportamient sexuel et le tractus genital du rat male. Ann. Endocrinol. (Paris), 17: 731-745, 1956.
170. Spilberger C. Anxiety and Behavior. Academic Press, N.Y., 1976.
171. Spruijt B., Meyerson B. & Hunglund U. Aging and sociosexual behavior in the male rat. Behav. Brain Res., 32: 51-61, 1989.

172. Stone C., Tomlin M. & Barker R. A comparative study of sexual drive in adult male rats as measured by direct copulatory tests and by columbia obstruction apparatus. *J. Comp. Psychol.* 19: 215-241, 1935.
173. Svenson L. & Hansen S. Spinal monoaminergic modulation of masculine copulatory behavior in the rat. *Brain. Res.*, 302: 315-321, 1984.
174. Tagliamonte A., Fratta W., Del Fiacco M. & Gessa G. Possible stimulatory role of brain dopamine in the copulatory behavior of male rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2:257-260, 1974.
175. Tallman J., Paul S., Skolnick P. & Gallager D. Receptors for the age of anxiety: Pharmacology of the benzodiazepines. *Science*, 207: 274-281, 1980.
176. Thiebot M., Soubrie P. & Sanger D. Anxiogenic properties of beta-CCE and FG 7142: A review of promises and pitfalls. *Psychopharmacol.*, 94: 452-463, 1988.
177. Thomas D., Howard S. & Barfield R. Male produced ultrasonic vocalizations and mating patterns in female rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 96: 807-815, 1982.
178. Traber J., Davies M., Dompert W. Glaser T Schuurman T & Seidel P. Brain serotonin receptors as a target for the putative anxiolytic TVX Q 7821. *Brain Res. Bull.*, 12: 741-744, 1984.
179. Treit D. Animal models for the study of antianxiety agents: A review. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 9: 203-222, 1985.
180. Twiggts D., Popolow H. & Gerall A. Medialpreoptic lesions and male sexual behavior: Age and environmental interactions. *Science*, 200: 1414-1415, 1978.
181. White N. & Barfield R. Role of ultrasonic vocalizations of the female rat (*Rattus norvegicus*) in sexual behavior. *J. Comp. Psychol.*, 101: 73-81, 1987.
182. Willis E.A., Ottesen B., Wagner G., Sundler F & Fehrenkrug J. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) as putative neurotransmitter in penile erection. *Life Sci.*, 33: 383-391, 1983.

APENDICE

Estadística descriptiva de los valores presentados en las tablas y figuras.

TABLA 1 DIAZEPAM

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N, 9= dosis

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	1.63	1.70	0.60	1.04	0.08	4.50	8	0	
2	0.40	0.30	0.10	0.74	0.10	0.90	8	.5	LI
3	2.22	2.37	0.84	1.07	0.10	7.40	8	1	
4	2.00	1.77	0.63	0.89	0.00	5.00	8	0	
5	3.62	2.50	0.89	0.67	1.00	9.00	8	.5	M
6	13.87	6.88	2.43	0.50	7.00	25.00	8	1	
7	7.87	2.80	0.99	0.36	5.00	12.00	8	0	I
8	7.25	1.98	0.70	0.27	5.00	11.00	8	.5	
9	6.12	1.46	0.52	0.24	5.00	9.00	8	1	
10	6.70	5.24	1.85	0.78	1.90	15.80	8	0	
11	5.29	2.13	0.75	0.40	2.00	8.30	8	.5	LE
12	8.99	4.11	1.45	0.46	3.40	15.90	8	1	
13	6.06	1.40	0.49	0.23	4.60	8.70	8	0	
14	6.58	1.62	0.57	0.25	4.85	9.50	8	.5	PPE
15	8.47	1.13	0.40	0.13	6.45	10.10	8	1	

Zk 39106

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	0.91	0.79	0.19	0.87	0.01	2.50	17	0	
2	0.94	1.42	0.34	1.50	0.10	5.65	17	1	LI
3	1.16	1.95	0.47	1.68	0.15	7.75	17	2	
4	3.59	4.87	1.18	1.36	0.10	13.30	17	4	
5	2.76	2.36	0.57	0.85	0.00	9.00	17	0	
6	2.35	2.18	0.53	0.93	0.00	6.00	17	1	M
7	1.71	2.20	0.53	1.29	0.00	7.00	17	2	
8	2.18	2.40	0.58	1.10	0.00	9.00	17	4	
9	8.24	2.22	0.54	0.27	4.00	12.00	17	0	I
10	7.82	2.27	0.55	0.29	4.00	12.00	17	1	
11	5.53	0.94	0.23	0.17	4.00	8.00	17	2	
12	6.76	2.41	0.58	0.36	2.00	11.00	17	4	
13	5.91	2.85	0.67	0.48	2.20	14.20	17	0	
14	5.82	2.77	0.67	0.48	1.47	12.10	17	1	LE
15	5.10	1.89	0.46	0.37	2.18	9.55	17	2	
16	6.65	2.74	0.66	0.41	2.60	12.45	17	4	
17	6.32	1.54	0.37	0.24	4.60	11.05	17	0	
18	6.05	1.85	0.45	0.31	3.85	10.65	17	1	PPE
19	6.15	1.62	0.39	0.26	4.03	9.50	17	2	
20	7.35	4.42	1.07	0.60	3.41	22.90	17	4	
21	0.72	0.31	0.08	0.44	0.45	1.77	17	0	
22	0.74	0.27	0.07	0.37	0.29	1.17	17	1	
23	0.79	0.34	0.08	0.43	0.29	1.73	17	2	
24	1.10	0.61	0.15	0.55	0.52	2.49	17	4	

Ro 15-1788

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	0.46	0.49	0.15	1.07	0.08	1.86	11	0		
2	1.15	3.24	0.98	2.82	0.05	10.90	11	5		LI
3	0.54	0.52	0.16	0.97	0.10	1.65	11	10		
4	2.73	2.94	0.89	1.08	0.00	8.00	11	0		
5	3.91	8.17	2.46	2.09	0.00	28.00	11	5		M
6	1.18	1.25	0.38	1.06	0.00	4.00	11	10		
7	8.64	2.46	0.74	0.28	6.00	13.00	11	0		
8	9.00	3.66	1.10	0.41	3.00	16.00	11	5		I
9	7.18	2.23	0.67	0.31	2.00	10.00	11	10		
10	3.23	1.72	0.52	0.53	1.58	7.00	11	0		
11	4.27	3.41	1.03	0.80	0.66	13.34	11	5		LE
12	3.47	2.15	0.65	0.62	0.45	8.62	11	10		
13	5.70	0.72	0.22	0.13	4.53	6.83	11	0		
14	5.80	1.49	0.45	0.26	3.76	8.50	11	5		PPE
15	5.78	0.52	0.16	0.09	4.83	6.66	11	10		

Figura 2.

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

	1	2	3	4	5	6	7	8	
1	0.82	1.40	0.50	1.71	0.05	4.05	8		Vehiculo
2	0.73	0.87	0.31	1.19	0.20	2.55	8		Diazepam
3	0.23	0.18	0.06	0.76	0.10	0.55	8		Ro15-1788
4	0.46	0.48	0.17	1.06	0.10	1.50	8		Diazepam + Ro15-1788
5	1.75	1.39	0.49	0.79	0.00	4.00	8		
6	8.37	3.81	1.35	0.46	4.00	14.00	8		
7	2.37	1.92	0.68	0.81	0.00	6.00	8		
8	2.62	2.77	0.98	1.06	0.00	7.00	8		
9	8.62	1.19	0.42	0.14	7.00	11.00	8		
10	7.87	1.13	0.40	0.14	6.00	9.00	8		
11	7.87	2.03	0.72	0.26	4.00	11.00	8		
12	7.62	2.07	0.73	0.27	5.00	10.00	8		
13	4.27	1.50	0.53	0.35	1.90	6.75	8		
14	6.72	2.75	0.97	0.41	3.70	12.20	8		
15	7.06	3.97	1.40	0.56	1.05	11.87	8		
16	6.18	3.58	1.27	0.58	2.12	10.74	8		
17	5.19	0.55	0.20	0.11	4.15	6.00	8		
18	7.18	1.75	0.62	0.24	5.70	11.10	8		
19	5.64	0.92	0.33	0.16	4.40	6.90	8		
20	6.37	1.78	0.63	0.28	4.95	10.50	8		

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura 3.

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

	1	2	3	4	5	6	7	8	
LI	1	0.43	0.50	0.14	1.14	0.10	1.90	13	Vehículo
	2	0.36	0.51	0.14	1.42	0.10	1.95	13	Zk 39106
	3	0.58	0.72	0.20	1.24	0.05	2.50	13	Ro15-1788
	4	0.58	0.70	0.19	1.21	0.10	2.10	13	Zk 39106 + Ro15-1788
M	5	1.54	1.20	0.33	0.78	0.00	4.00	13	
	6	1.69	1.11	0.31	0.66	0.00	4.00	13	
	7	1.62	1.26	0.35	0.78	0.00	4.00	13	
	8	2.31	1.65	0.46	0.72	1.00	6.00	13	
I	9	9.62	2.90	0.80	0.30	6.00	17.00	13	
	10	6.08	1.98	0.55	0.33	2.00	10.00	13	
	11	8.62	1.89	0.53	0.22	5.00	11.00	13	
	12	8.23	2.35	0.65	0.29	5.00	12.00	13	
LE	13	4.81	2.99	0.83	0.62	1.25	10.40	13	
	14	3.55	2.03	0.56	0.57	1.15	7.20	13	
	15	4.92	2.20	0.61	0.45	1.05	8.45	13	
	16	5.18	3.05	0.85	0.59	1.55	12.30	13	
PPE	17	5.06	0.67	0.19	0.13	3.70	6.00	13	
	18	5.18	1.42	0.39	0.27	3.95	9.50	13	
	19	5.45	1.21	0.34	0.22	3.50	6.95	13	
	20	5.84	1.05	0.29	0.18	4.15	8.10	13	

Figura 4.

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

	1	2	3	4	5	6	7	8	
LI	1	1.13	1.62	0.51	1.43	0.10	5.40	10	Vehículo
	2	1.91	2.32	0.73	1.21	0.10	6.30	10	Diazepam
	3	1.82	2.73	0.86	1.50	0.10	7.00	10	Zk 39106
	4	1.18	1.12	0.35	0.95	0.10	2.65	10	Diazepam + Zk 39106
M	5	3.50	1.84	0.58	0.53	0.00	7.00	10	
	6	1.60	1.71	0.54	1.07	0.00	4.00	10	
	7	15.60	11.22	3.55	0.72	4.00	35.00	10	
	8	9.70	15.71	4.97	1.62	0.00	53.00	10	
I	9	9.20	2.90	0.92	0.32	4.00	13.00	10	
	10	7.90	2.28	0.72	0.29	4.00	12.00	10	
	11	9.80	3.52	1.11	0.36	4.00	15.00	10	
	12	6.90	2.08	0.66	0.30	5.00	12.00	10	
LE	13	3.18	1.31	0.42	0.41	1.50	5.55	10	
	14	4.96	3.35	1.06	0.67	1.39	11.55	10	
	15	10.03	5.26	1.66	0.52	1.90	17.20	10	
	16	6.00	7.83	2.48	1.30	1.85	27.65	10	
PPE	17	5.89	0.74	0.23	0.12	5.05	7.60	10	
	18	6.09	1.43	0.45	0.24	4.10	9.13	10	
	19	8.27	1.75	0.55	0.21	5.40	11.03	10	
	20	7.67	4.52	1.43	0.59	2.95	19.60	10	

Figura 5.

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8		
1	4.51	4.67	0.54	1.04	0.00	23.00	75	M	Copula Espontánea
2	10.81	3.51	0.41	0.32	5.00	22.00	75	I	
3	3.31	4.26	0.49	1.29	0.00	23.00	75	M	I.F.I.
4	5.83	1.93	0.22	0.33	2.00	13.00	75	I	

TABLA 2.

DIAZEPAM

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	1.63	1.70	0.60	1.04	0.08	4.50	8	0	
2	0.40	0.30	0.10	0.74	0.10	0.90	8	.5	LI
3	2.22	2.37	0.84	1.07	0.10	7.40	8	1.	
4	2.00	1.77	0.63	0.89	0.00	5.00	8		
5	3.62	2.50	0.89	0.69	1.00	9.00	8		M
6	13.87	6.88	2.43	0.50	7.00	25.00	8		
7	7.87	2.80	0.99	0.36	5.00	12.00	8		
8	7.25	1.98	0.70	0.27	5.00	11.00	8		I
9	6.12	1.46	0.52	0.24	5.00	9.00	8		
10	6.70	5.24	1.85	0.78	1.90	15.80	8		
11	5.29	2.13	0.75	0.40	2.00	8.30	8		LE
12	8.99	4.11	1.45	0.46	3.40	15.90	8		
13	6.06	1.40	0.49	0.23	4.60	8.70	8		
14	6.58	1.62	0.57	0.25	4.85	9.50	8		PPE
15	8.47	1.13	0.40	0.13	6.45	10.10	8		

CLORODIAZEPOXIDO

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	0.44	0.57	0.19	1.28	0.15	1.80	9	0	
2	0.96	1.53	0.51	1.59	0.10	4.90	9	1	LI
3	0.76	1.16	0.39	1.53	0.10	3.70	9	3	
4	3.11	2.26	0.75	0.73	0.00	7.00	9		
5	3.33	3.54	1.18	1.06	0.00	11.00	9		M
6	9.67	4.36	1.45	0.45	4.00	14.00	9		
7	9.00	2.24	0.75	0.25	6.00	13.00	9		
8	8.78	2.64	0.88	0.30	7.00	14.00	9		I
9	7.56	2.19	0.73	0.29	5.00	11.00	9		
10	5.75	3.02	1.01	0.52	1.70	11.65	9		
11	5.59	2.98	0.99	0.53	1.75	10.65	9		LE
12	6.86	3.05	1.02	0.45	2.20	11.75	9		
13	6.83	0.98	0.33	0.14	4.95	8.15	9		
14	7.01	0.96	0.32	0.14	5.35	7.80	9		PPE
15	7.97	1.88	0.63	0.24	5.10	10.55	9		

FLURAZEPAM

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	0.29	0.23	0.09	0.80	0.10	0.65	7	0	
2	0.48	0.53	0.20	1.11	0.10	1.60	7	5	LI
3	0.17	0.06	0.02	0.33	0.10	0.25	7	10	
4	1.71	1.50	0.57	0.87	0.00	4.00	7		
5	3.00	3.42	1.29	1.14	0.00	8.00	7		M
6	3.00	2.89	1.09	0.96	0.00	8.00	7		
7	8.14	2.27	0.86	0.28	7.00	13.00	7		
8	6.57	2.07	0.78	0.32	4.00	10.00	7		I
9	6.29	1.11	0.42	0.18	5.00	8.00	7		
10	4.73	1.81	0.69	0.38	2.00	6.95	7		
11	5.26	2.88	1.09	0.55	2.75	10.70	7		LE
12	4.20	3.06	1.16	0.73	0.85	10.30	7		
13	6.02	1.11	0.42	0.18	4.60	8.30	7		
14	5.78	1.20	0.45	0.21	4.25	7.45	7		PPE
15	5.59	1.01	0.38	0.18	3.70	6.90	7		

FLUNITRAZEPAM

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	0.27	0.20	0.06	0.76	0.05	0.60	10	0	
2	0.31	0.41	0.13	1.33	0.05	1.40	10	0.125	LI
3	0.48	0.29	0.09	0.60	0.15	1.00	10	0.25	
4	3.50	2.95	0.93	0.84	0.00	9.00	10		
5	2.90	2.13	0.67	0.74	1.00	8.00	10		M
6	10.10	11.29	3.57	1.12	1.00	39.00	10		
7	7.10	1.66	0.53	0.23	5.00	10.00	10		
8	6.70	1.70	0.54	0.25	4.00	10.00	10		I
9	5.70	1.70	0.54	0.30	3.00	9.00	10		
10	3.49	2.50	0.79	0.72	1.10	9.80	10		
11	2.71	1.23	0.39	0.46	0.75	5.50	10		LE
12	4.66	2.85	0.90	0.61	1.70	10.60	10		
13	5.14	0.81	0.26	0.16	3.80	6.10	10		
14	4.71	0.59	0.19	0.13	3.80	5.80	10		PPE
15	5.65	1.33	0.42	0.24	4.35	8.30	10		

TABLA 3.

PENTOBARBITAL

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	0.37	0.32	0.09	0.87	0.10	0.90	12	0	LI
2	0.59	0.42	0.12	0.71	0.15	1.60	12	3	
3	1.78	3.30	0.95	1.85	0.15	11.90	12	9	
4	2.83	1.59	0.46	0.56	1.00	6.00	12		M
5	3.42	2.61	0.75	0.76	0.00	8.00	12		
6	8.83	4.43	1.28	0.50	3.00	18.00	12		
7	8.25	1.91	0.55	0.23	5.00	11.00	12		I
8	8.08	2.23	0.65	0.28	4.00	12.00	12		
9	7.67	2.67	0.77	0.35	4.00	12.00	12		
10	5.75	2.87	0.83	0.50	2.35	10.60	12		LE
11	4.07	1.93	0.56	0.48	1.70	8.85	12		
12	5.45	4.57	1.32	0.84	1.10	18.05	12		
13	5.45	0.89	0.26	0.16	4.20	7.15	12		PPE
14	5.10	0.65	0.19	0.13	4.05	6.10	12		
15	5.79	1.24	0.36	0.21	3.90	7.70	12		

TABLA 4.

BUSPIRONA

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	0.61	0.82	0.26	1.35	0.10	2.80	10	0	LI
2	0.22	0.29	0.09	1.27	0.05	1.00	10	1	
3	0.26	0.45	0.14	1.75	0.05	1.55	10	3.1	
4	0.26	0.18	0.06	0.71	0.10	0.70	10	10	
5	2.40	2.12	0.67	0.88	0.00	6.00	10		M
6	2.10	1.97	0.62	0.94	0.00	6.00	10		
7	2.10	1.79	0.57	0.85	0.00	6.00	10		
8	2.20	2.04	0.65	0.93	0.00	5.00	10		I
9	8.40	2.88	0.91	0.34	5.00	14.00	10		
10	7.10	2.73	0.86	0.38	4.00	13.00	10		
11	5.80	2.10	0.66	0.36	2.00	8.00	10		LE
12	5.70	2.31	0.73	0.41	2.00	9.00	10		
13	6.92	2.91	0.92	0.42	3.15	12.60	10		
14	3.61	1.68	0.53	0.47	0.65	6.50	10		PPE
15	2.93	1.46	0.46	0.50	0.55	5.10	10		
16	3.93	2.54	0.80	0.65	0.60	7.80	10		
17	6.24	0.87	0.27	0.14	5.35	7.85	10		PPE
18	5.88	1.37	0.43	0.23	3.90	7.95	10		
19	5.63	1.16	0.37	0.21	4.40	8.40	10		
20	5.85	0.98	0.31	0.17	4.55	7.40	10		

Figura 6. Diazepam

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	dosis
1	2.55	1.86	0.56	0.73	0.00	6.00	11	M Cópula Espontánea
2	9.09	1.58	0.48	0.17	7.00	12.00	11	I
3	2.64	1.50	0.45	0.57	1.00	6.00	11	M I.F.I. + Vehículo
4	5.64	0.81	0.24	0.14	4.00	7.00	11	I
5	1.62	1.41	0.50	0.87	0.00	4.00	8	M C.E.
6	9.00	2.67	0.94	0.30	5.00	13.00	8	I
7	2.50	2.14	0.76	0.86	0.00	6.00	8	M I.F.I. + 0.5
8	4.75	2.25	0.80	0.47	2.00	9.00	8	I
9	3.00	2.69	0.90	0.90	0.00	8.00	9	M C.E.
10	9.00	1.73	0.58	0.19	6.00	11.00	9	I
11	7.78	5.78	1.93	0.74	4.00	22.00	9	M I.F.I. + 1.0
12	8.89	3.98	1.33	0.45	5.00	14.00	9	I
13	2.12	1.13	0.40	0.53	1.00	4.00	8	M C.E.
14	8.50	2.39	0.85	0.28	5.00	12.00	8	I
15	1.50	1.41	0.50	0.94	0.00	4.00	8	M I.F.I. + Ro15-1788
16	5.00	1.31	0.46	0.26	3.00	7.00	8	I
17	2.50	2.12	0.67	0.85	0.00	7.00	10	M C.E.
18	9.30	2.50	0.79	0.27	7.00	13.00	10	I
19	4.60	4.27	1.35	0.93	0.00	15.00	10	M I.F.I. + 1.0 + Ro15
20	5.50	1.96	0.62	0.36	3.00	9.00	10	I

Clorodiazepóxido (introrisiones)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	dosis
1	8.90	1.79	0.57	0.20	6.00	12.00	10	C.E.
2	5.30	1.06	0.33	0.20	4.00	7.00	10	I.F.I. + Vehículo
3	9.00	2.37	0.71	0.26	7.00	15.00	11	C.E.
4	4.82	0.98	0.30	0.20	3.00	6.00	11	I.F.I. + 1.0
5	10.60	1.78	0.56	0.17	7.00	13.00	10	C.E.
6	7.80	1.75	0.55	0.22	5.00	11.00	10	I.F.I. + 3.0
7	9.37	1.85	0.65	0.20	7.00	12.00	8	C.E.
8	5.12	1.64	0.58	0.32	3.00	8.00	8	I.F.I.

Clordiazepóxido (montas)

M E.I.CDZ (11,6); LIMITES(1,11,1,6)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	dosis
1	2.20	1.55	0.49	0.70	0.00	5.00	10	C.E.
2	2.00	1.49	0.47	0.75	0.00	5.00	10	I.F.I. + Vehículo
3	2.45	2.16	0.65	0.88	0.00	6.00	11	C.E.
4	1.91	2.55	0.77	1.33	0.00	9.00	11	I.F.I. + 1.0
5	4.70	2.91	0.92	0.62	1.00	10.00	10	C.E.
6	5.30	3.16	1.00	0.60	1.00	11.00	10	I.F.I. + 3.0

FLURAZEPAM (intramisiones)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	
1	9.10	1.91	0.60	0.21	5.00	11.00	10	C.E.
2	5.60	1.17	0.37	0.21	3.00	7.00	10	IFI Vehiculo
3	8.50	2.22	0.70	0.26	5.00	13.00	10	C.E.
4	5.90	1.91	0.60	0.32	2.00	9.00	10	IFI 5.0 mg/kg
5	9.89	2.47	0.82	0.25	6.00	14.00	9	C.E.
6	7.89	2.26	0.75	0.29	6.00	12.00	9	IFI 10 mg/kg
7	8.70	1.34	0.42	0.15	7.00	10.00	10	C.E.
8	4.90	1.60	0.50	0.33	3.00	7.00	10	IFI 10 mg/kg + Ro15-178

FLURAZEPAM (montas)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	
1	2.20	1.55	0.49	0.70	0.00	5.00	10	C.E.
2	2.00	1.49	0.47	0.75	0.00	5.00	10	IFI + Vehiculo
3	4.80	4.26	1.35	0.89	1.00	16.00	10	C.E.
4	3.10	2.13	0.67	0.69	0.00	7.00	10	IFI + 5.0
5	4.00	4.00	1.33	1.00	0.00	13.00	9	C.E.
6	7.67	4.21	1.40	0.55	2.00	15.00	9	IFI + 10
7	2.90	3.35	1.06	1.15	0.00	10.00	10	C.E.
8	2.50	2.68	0.85	1.07	0.00	8.00	10	IFI + 10 + Ro15-1788

FLUNITRAZEPAM (intramisiones)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	
1	8.33	1.94	0.65	0.23	6.00	12.00	9	C.E.
2	4.33	1.73	0.58	0.40	2.00	8.00	9	IFI + Vehiculo
3	8.75	1.28	0.45	0.15	7.00	11.00	8	C.E.
4	3.75	0.71	0.25	0.19	3.00	5.00	8	IFI + 0.125 mg/kg
5	9.00	1.76	0.56	0.20	7.00	12.00	10	C.E.
6	8.10	1.37	0.43	0.17	6.00	10.00	10	IFI + 0.25 mg/kg
7	9.78	2.11	0.70	0.22	6.00	13.00	9	C.E.
8	5.78	2.11	0.70	0.36	3.00	9.00	9	IFI + 0.25 + Ro15-1788

FLUNITRAZEPAM (montas)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	
1	4.89	1.54	0.51	0.31	3.00	7.00	9	C.E.
2	1.67	1.87	0.62	1.12	0.00	6.00	9	IFI + Vehiculo
3	2.50	2.27	0.80	0.91	0.00	7.00	8	C.E.
4	2.37	2.62	0.92	1.10	0.00	8.00	8	IFI + 0.125
5	3.70	2.26	0.72	0.61	1.00	9.00	10	C.E.
6	3.30	2.26	0.72	0.69	0.00	7.00	10	IFI + 0.25
7	3.67	3.12	1.04	0.85	0.00	10.00	9	C.E.
8	2.67	2.40	0.80	0.90	0.00	7.00	9	IFI + 0.25 + Ro15-1788

Muscimol (intromisiones)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	
1	5.89	2.71	0.90	0.46	4.00	11.00	9	IFI + Vehiculo
2	5.33	1.41	0.47	0.27	4.00	8.00	9	IFI + 0.5 mg/kg
3	7.20	4.05	1.28	0.56	4.00	18.00	10	IFI + 1.0 mg/kg

Muscimol (montas)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	
1	2.44	3.71	1.24	1.52	0.00	11.00	9	IFI + Vehiculo
2	2.11	1.54	0.51	0.73	1.00	6.00	9	IFI + 0.5
3	5.20	6.03	1.91	1.16	1.00	21.00	10	IFI + 1.0

.BICUCULINA (intromisiones)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	
1	6.67	1.58	0.53	0.24	5.00	9.00	9	IFI + Vehiculo
2	6.10	2.28	0.72	0.37	2.00	10.00	10	IFI + 1.25 mg/kg
3	6.00	2.31	0.87	0.38	2.00	9.00	7	IFI + 2.5 mg/kg

.BICUCULINA (ontas)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	
1	4.33	3.64	1.21	0.84	0.00	11.00	9	IFI + Vehiculo
2	3.70	3.27	1.03	0.88	0.00	12.00	10	IFI + 1.-5
3	3.43	1.27	0.48	0.37	2.00	6.00	7	IFI + 2.5

BUSPIRONA (intromisiones)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8
1	9.91	2.17	0.65	0.22	7.00	12.00	11 C.E.
2	6.09	1.14	0.34	0.19	4.00	8.00	11 IFI + Vehículo
3	11.50	2.46	0.78	0.21	8.00	15.00	10 C.E.
4	7.10	1.97	0.62	0.28	5.00	12.00	10 IFI + 3.1 mg/kg
5	10.44	2.30	0.77	0.22	8.00	14.00	9 C.E.
6	8.56	2.35	0.78	0.27	5.00	12.00	9 IFI + 10 mg/kg

BUSPIRONA (montas)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8
1	1.64	1.43	0.43	0.88	0.00	4.00	11 C.E.
2	2.27	1.56	0.47	0.68	0.00	5.00	11 IFI + Vehículo
3	3.10	1.73	0.55	0.56	1.00	6.00	10 C.E.
4	3.60	1.35	0.43	0.37	2.00	6.00	10 IFI + 3.1
5	2.78	2.39	0.80	0.86	0.00	7.00	9 C.E.
6	1.78	1.64	0.55	0.92	0.00	4.00	9 IFI + 10

IPSAPIRONA (intromisiones)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8
1	8.00	1.94	0.65	0.24	5.00	11.00	9 C.E.
2	5.44	1.24	0.41	0.23	4.00	7.00	9 IFI + Vehículo
3	9.18	1.94	0.58	0.21	7.00	14.00	11 C.E.
4	6.09	3.18	0.96	0.52	2.00	13.00	11 IFI + 2.5 mg/kg
5	9.80	2.49	0.79	0.25	6.00	13.00	10 C.E.
6	3.30	0.82	0.26	0.25	2.00	5.00	10 IFI + 5.0 mg/kg
7	7.56	1.13	0.38	0.15	6.00	9.00	9 C.E.
8	2.56	0.73	0.24	0.28	2.00	4.00	9 IFI + 10 mg/kg

IPSAPIRONA (montas)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8
1	2.89	2.20	0.73	0.76	0.00	7.00	9 C.E.
2	1.56	0.88	0.29	0.57	0.00	3.00	9 IFI + Vehículo
3	3.27	3.38	1.02	1.03	0.00	11.00	11 C.E.
4	2.27	2.57	0.78	1.13	0.00	8.00	11 IFI + 2.5
5	2.70	2.26	0.72	0.84	0.00	8.00	10 C.E.
6	2.20	1.48	0.47	0.67	1.00	5.00	10 IFI + 5.0
7	2.11	1.76	0.59	0.84	0.00	5.00	9 C.E.
8	1.56	0.88	0.29	0.57	0.00	3.00	9 IFI + 10

8-OH-DPAT (introrisiones)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	
1	8.40	1.58	0.50	0.19	6.00	11.00	10	C.E.
2	5.60	1.17	0.37	0.21	4.00	7.00	10	IFI + Vehiculo
3	12.92	3.78	1.09	0.29	7.00	19.00	12	C.E.
4	5.42	5.09	1.47	0.94	1.00	17.00	12	IFI + 0.25 mg/kg
5	8.70	2.16	0.68	0.25	6.00	14.00	10	C.E.
6	6.50	1.51	0.48	0.23	4.00	8.00	10	IFI + 0.5 mg/kg

8-OHDPAT (montas)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	
1	4.00	2.00	0.63	0.50	0.00	7.00	10	C.E.
2	2.90	1.79	0.57	0.62	0.00	6.00	10	IFI + Vehiculo
3	4.50	4.32	1.25	0.96	1.00	13.00	12	C.E.
4	4.83	7.66	2.21	1.59	0.00	25.00	12	IFI + 0.25
5	3.10	3.00	0.95	0.97	0.00	9.00	10	C.E.
6	2.20	1.99	0.63	0.90	0.00	7.00	10	IFI + 0.5

TFMPP (introrisiones)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	
1	5.50	1.20	0.42	0.22	3.00	7.00	8	IFI + Vehiculo
2	5.90	1.85	0.59	0.31	2.00	8.00	10	IFI + 0.25 mg/kg
3	6.33	2.96	0.99	0.47	3.00	13.00	9	IFI + 0.5 mg/kg

TFMPP (montas)

1=COL., 2=MEDIA, 3=D.E., 4=E.E., 5=D.M., 6=MIN., 7=MAX., 8=N

1	2	3	4	5	6	7	8	
1	1.62	1.41	0.50	0.87	0.00	4.00	8	IFI + Vehiculo
2	6.20	2.39	0.76	0.39	2.00	10.00	10	IFI + 0.25
3	7.44	2.01	0.67	0.27	4.00	10.00	9	IFI + 0.5