

01965

3
20J

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EFFECTO DE LA GONADECTOMIA Y LA RESTITUCION HORMONAL EN EL EEG EN
RATAS HEMBRAS Y MACHOS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRIA EN PSICOBIOLOGIA
P R E S E N T A :
IRMA YOLANDA DEL RIO PORTILLA

DIRECTORA:
DRA. MARIA CORSI CABRERA

SINODALES:
DR. J. ALONSO FERNANDEZ GUASTI
DR. JORGE JUAREZ GONZALEZ
DRA. CAROLINA ESCOBAR BRJONES
MTRO. RAUL AVILA SANTIBANES

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 1996.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

El pensamiento científico no se distingue tanto por proporcionar las respuestas correctas como por formular las preguntas correctas.

Claude Levi-Straus

El cerebro es un telar hechizado donde millones de relampagueantes lanzaderas tejen un patrón que se disuelve; es siempre un patrón significativo, que sin embargo no perdura, una cambiante armonía de subpatrones.

Sir Charles Sherrington.

La ciencia entera no es
sino un refinamiento
de lo que pensamos
todos los días
Albert Einstein

DEDICO ESTA TESIS:

A YOLA Y TOÑO, MIS PAPAS:
Gracias, por todo lo que me han dado en la vida,
y por lo que son. **LOS QUIERO.**

A MIS HERMANOS: TOÑO, FEDE, MIKI Y ANI:
Por ayudarme, alentarme y creer en mi,
¡no hay quinto malo!

A MIS SOBRINOS, CUÑADOS.
por su apoyo y cariño.

A TI, por darme todo el apoyo y cariño incondicional.
Idem.

A LA MEMORIA DE MIS ABUELITOS, TIO,
con cariño, a toda mi familia.

Agradezco:

A la Dra. María Corsi Cabrera por ser uno de mis pilares para el estudio del cerebro, por su apoyo incondicional, amistad y comprensión. Y el ir fortaleciendo el camino a la investigación.

En especial al Dr. Jorge Juárez González, por su apoyo, amistad y el haberme enseñado el camino a lo fascinante y complejo estudio del cerebro.

Al Dr. Fernández-Guasti por donar las sustancias para la realización del presente trabajo.

A los miembros del jurado sus valiosas aportaciones y comentarios.

Al Dr. Miguel A. Guevara, por sus programas, amistad.

A mis compañeros de laboratorio: Julieta, Consuelo, Enrique Ugalde, Enrique Pérez, por sus comentarios, ayuda total para la realización de este trabajo, que es parte de ustedes y compartir las angustias y los numerosos momentos de frenesí. A Genaro, Yola, Bere y Luz.

Al MVZ. Abraham Roldan Z. por su ayuda técnica.

A José Luis Díaz M., Marcos Martínez D., Marisela Hernández por su ayuda, amistad.

A Elsa, Elvira, Ivonne, Elizabeth, Cristina por su amistad de tantos años.

A Samanta, Ale, Blanca, Cata, Mary y a todas las personas que han creído en mí, por alentarme.

A DGAPA por la beca proporcionada para la realización de la presente.

I N D I C E

RESUMEN	
INTRODUCCION	1
I. HORMONAS: CARACTERISTICAS GENERALES	4
ACCION HORMONAL	5
ESTEROIDES	7
1.1 HORMONAS SEXUALES	10
1.1.1 TESTOSTERONA	11
1.1.2 5 α -DIHIDROTESTOSTERONA (5 α -DHT)	13
1.1.2 ESTROGENOS Y PROGESTERONA	14
ESTROGENOS	15
PROGESTERONA	16
II. ACTIVIDAD ELECTRICA CEREBRAL	20
HORMONAS Y EEG	23
III. GONAECTOMIA	31
OBJETIVOS	34
IV. METODO	36
SUJETOS	36
PROCEDIMIENTO	37
GONAECTOMIA	37
IMPLANTACION	38
REGISTRO, ANALISIS Y CAPTURA DEL EEG	39
TRATAMIENTO HORMONAL	41

V. RESULTADOS	42
A) DIFERENCIAS SEXUALES EN RATAS GONAECTOMIZADAS	42
POTENCIA ABSOLUTA	43
POTENCIA RELATIVA	46
CORRELACION	48
B) EFECTO DEL TRATAMIENTO HORMONAL	52
MACHOS:	53
POTENCIA ABSOLUTA	53
POTENCIA RELATIVA	56
CORRELACION	59
HEMBRAS:	62
POTENCIA ABSOLUTA	62
POTENCIA RELATIVA	63
CORRELACION	66
VI. DISCUSION Y CONCLUSIONES	70
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	78

RESUMEN

Se ha encontrado que en las ratas y en los humanos, la actividad electroencefalográfica (EEG) es diferente entre machos y hembras adultos. La potencia absoluta es mayor en hembras que en machos. Mientras que la correlación inter-Parietal (CInterP) es mayor en las ratas machos que en las hembras. Esta organización central depende de la acción organizadora de los andrógenos durante el periodo crítico de diferenciación sexual del cerebro. La administración prenatal de testosterona produce en la etapa adulta en las hembras un aumento significativo en la CInterP igualándolas a los machos.

En algunos estudios se ha observado que el EEG varía con el ciclo estral, como en el ciclo menstrual: la CInterP es significativamente mayor cuando la relación entre los estrógenos y la progesterona favorece a los estrógenos (proestro y estro, ovulación, respectivamente). Lo cual sugiere que el EEG es afectado por la acción activadora de las hormonas sexuales. Sin embargo, esos estudios se realizaron con ciclos hormonales espontáneos, en los que no se cuantificaron los niveles hormonales. Por lo tanto, el objetivo del trabajo fue discriminar la participación de cada una de las hormonas sexuales sobre la CInterP de la actividad EEG, así como sobre la potencia absoluta y la potencia relativa de éste.

A los 80 días de edad se gonadectomizaron ratas Wistar. A los 100 días, se midieron las diferencias sexuales en el EEG sin el efecto activador de las hormonas y con el efecto, en grupos independientes, de tres hormonas: Progesterona (n=10), Benzoato (n=10), Valerianato de estradiol (n=10) y vehículo (n=10) en hembras; y de dos hormonas: Testosterona (n=10), 5 α -DHT (n=10) y vehículo (n=10) en machos.

Se registró el EEG durante 2 días de Línea Base (LB1 y LB2) y 3 días de tratamiento hormonal o vehículo. Se analizó la Potencia Absoluta (PA), la Potencia Relativa (PR) y la CInterP. Los resultados se analizaron mediante un análisis de varianza de tres factores (GRUPOS x DIAS DE TRATAMIENTO x PARIETALES).

En las ratas gonadectomizadas se observaron diferencias sexuales: las hembras mostraron mayor PA en las bandas de Delta, Theta, Alfa2 y la Banda Total. La CInterP fue mayor en las hembras en la LB2 en las bandas de Delta y la banda Total.

El grupo de machos con Testosterona presentó un aumento significativo de la PA de Delta, Beta1, Beta2 y la Banda Total, en el tercer día de tratamiento en comparación con la LB y con sus dos primeros días de tratamiento hormonal y con los grupos de vehículo y de 5 α -DHT.

La PR de Delta aumentó en el grupo de testosterona y disminuyó en los grupos de 5 α -DHT, Progesterona, Benzoato y Valerianato de estradiol, de la LB al tercer día de tratamiento.

El aumento de CInterP durante el ciclo estral y la diferencia entre machos y hembras parece requerir de la acción activadora conjunta de los Estrógenos y la Progesterona, pues cada una por separado no provocó cambios en el EEG. Por otro lado, en el macho la Testosterona produjo un incremento de la PA. Estos resultados coinciden con el efecto producido por la Testosterona cuando se administra prenatalmente.

El efecto de Testosterona sobre la PR en los machos sugiere un efecto específico de esta hormona o bien su efecto depende del metabolismo de la Testosterona a Estrógenos, puesto que la 5 α -DHT produjo los cambios opuestos.

INTRODUCCION.

El encéfalo es uno de los principales órganos del cuerpo que se encuentra diferenciado sexualmente, y esta diferenciación comienza debido a la influencia de los andrógenos en la fase perinatal (considerada fase del desarrollo organizacional) tanto en el humano como en la rata. También se ha encontrado que esta organización central depende de la ausencia o presencia de andrógenos durante el periodo crítico de diferenciación sexual del cerebro (Goy y Bruce, 1980; Ehrhardt y Meyer, 1981). En este periodo, se establece el substrato neuroendocrino sobre el cual actuarán las hormonas sexuales después de la pubertad en su acción activadora.

El Sistema Nervioso Central (SNC) tiene receptores específicos encargados de captar diferencialmente las hormonas sexuales en cada sexo. Esta evidencia ha generado investigación sobre los cambios que pueden inducir dichas hormonas en diversas funciones de los seres vivos, tanto sobre su conducta como sobre sus cambios fisiológicos.

Se ha reportado que el electroencefalograma (EEG) es diferente entre ratas machos y hembras intactos: la potencia relativa de Theta y la correlación Inter-Parietal (CInterP), que es un índice de la semejanza morfológica entre la actividad EEG de zonas homólogas, es mayor en los machos que en las hembras (Juárez y Corsi-Cabrera, 1995). La administración de Testosterona a la madre durante los días 14-19 de gestación, que es considerado como el periodo crítico de diferenciación sexual (Ward, 1972; Hoepfner y Ward, 1988), produce un aumento

significativo en la CInterP de las hembras adultas, en comparación con las hembras que no recibieron testosterona durante la gestación, y suprime las diferencias con los machos; en cambio, entre los machos tratados y controles no se aprecian diferencias significativas (Juárez y cols., 1995).

En estudios previos se ha encontrado que el EEG varía de acuerdo al ciclo estral en la rata y al ciclo menstrual en la mujer. En el caso del ciclo estral la CInterP es significativamente mayor durante el proestro y estro en comparación con el diestro (Corsi-Cabrera y cols., 1992). En el caso del ciclo menstrual se ha observado que la correlación interhemisférica también es mayor durante el periodo periovulatorio en comparación con el periodo premenstrual y menstrual (Solís-Ortiz y cols., 1994). Es decir, la CInterP es mayor cuando hay un predominio de acción estrogénica. Además, en la mujer se ha encontrado que la Potencia Absoluta, parámetro cuantitativo que representa la energía de la actividad EEG, es mayor durante el periodo premenstrual en comparación con la ovulación (Solís-Ortiz y cols., 1994). Sin embargo, en los estudios mencionados no es posible determinar si los cambios en el EEG se deben a la acción específica de alguna de las hormonas sexuales, estrógenos o progesterona, ya que se realizaron con ciclos menstruales y estrales espontáneos, y no se cuantificaron los niveles hormonales.

Otros estudios muestran que los estrógenos y la progesterona tienen efectos opuestos sobre la excitabilidad del SNC; los estrógenos aumentan la excitabilidad del SNC favoreciendo las convulsiones (Landgren y cols., 1978), y aumentando las descargas

de las neuronas del hipotálamo posterior (Faure y Vincent, 1971). Por su parte, la progesterona disminuye la actividad unitaria del área sensorial (Komisaruk y cols., 1967) y, además, tiene propiedades anticonvulsivantes (Landgren y cols., 1978), anestésicas (Selye, 1942), sedantes (Itil y cols., 1982), hipnóticas (Heuser y cols., 1967; Majewska y cols., 1986; Lancel y cols., 1996) y una importante relación con la formación reticular (Kawakami y Sawyer, 1959). En cuanto a la Testosterona, se ha observado que es una hormona que se cataboliza rápidamente a sus metabolitos, como la 5 alfa-dihidrotestosterona (5α -DHT) y a estrógenos, y que tiene propiedades masculinizantes y defeminizantes (Hutchison y Steimer, 1984).

Se conoce que la acción organizadora de las hormonas sexuales determina, al menos parcialmente, las diferencias sexuales en la actividad EEG de la rata adulta. Sin embargo, no se conoce la participación de las acciones activadoras de las hormonas sexuales sobre estas diferencias. Así, en este trabajo se estudió el efecto sobre el EEG de ratas adultas previamente gonadectomizadas, de Progesterona y Estrógenos en la hembra y, la Testosterona y la 5α -DHT en el macho.

I. HORMONAS: CARACTERISTICAS GENERALES

"Se originan en todas partes, en las yemas de las flores y en los insectos, en las levaduras y bacterias, en los peces y las aves, en los sapos y los tubérculos de la batata; son componentes de la membrana celular, metabolitos de las grasas, venenos para la actividad cardíaca, hormonas y medicamentos. Por eso son importantes. Sin esteroides no habría vida como conocemos; sin esteroides no habría explosión demográfica; sin esteroides no habría dolor; sin esteroides no existiría el amor".

Rubert F. Witzmann.
Steroids Keys to Life.
(Tomado de Kubli, C.1993)

De acuerdo con el concepto tradicional, las hormonas son sustancias secretadas por un tejido específico y transportadas a distancia donde ejercen su acción sobre otros tejidos (Murad y Haynes, 1986). También se ha definido a las hormonas como agentes sintetizados por diversas glándulas sin conductos y que son secretadas a la sangre para ser transmitidos a diversos "tejidos objetivo" o "Zonas blanco" (Grodsky, 1984). Sin embargo, actualmente se ha hecho evidente el papel de las hormonas como neurotransmisores y como moduladores de algunos otros neurotransmisores como la serotonina (Biegon y cols. 1982) y la noradrenalina. También se ha observado que la progesterona actúa potenciando la acción del ácido gamma amino butírico (GABA) (Majewska, y cols.1986; Harrison, y cols. 1986). Además, se ha descrito que algunas hormonas pueden sintetizarse y liberarse en las neuronas, y/o ser localmente activas en donde se secretan.

En el cerebro es posible encontrar cantidades importantes de péptidos y hormonas, que actúan sobre la actividad neuronal y en diferentes estructuras, principalmente las del Sistema Límbico.

Una de las funciones del Sistema Neuroendocrino es mantener en equilibrio al organismo, por medio de diversas glándulas relacionadas con los factores liberadores del hipotálamo, los cuales regulan la síntesis y secreción de las hormonas producidas en la hipófisis. A su vez, las hormonas hipofisiarias regulan la actividad de distintas glándulas endocrinas que les sirven de blanco. Característicamente, los niveles elevados de hormonas dan por resultado la inhibición por retroalimentación, tanto directa como indirecta, de su producción por la glándula que las origina (Grotsky, 1984; Murad y Haynes, 1985).

ACCION HORMONAL

La acción de una hormona sobre el órgano blanco está regulada generalmente por 5 factores:

- 1) Por la tasa de síntesis y de secreción de la hormona almacenada en la glándula endocrina de origen;
- 2) Por los sistemas específicos de transporte del plasma;
- 3) Por la conversión a una forma más activa en el tejido blanco;
- 4) Por los receptores hormonales específicos en el citosol o en las membranas plasmáticas de las células que les sirven de blanco, los cuales difieren de un tejido a otro, y
- 5) Por la degradación final de la hormona, usualmente en el hígado o los riñones. La variación en cualquiera de estos factores puede resultar en un cambio rápido en la cantidad o

actividad de una hormona, en un sitio tisular dado (Grodsky, 1984).

Algunas hormonas proteicas y las catecolaminas originan cambios metabólicos secundarios rápidos en su tejido objetivo. Por lo general, estas hormonas pueden activar de manera eficaz diferentes sistemas enzimáticos de las membranas, por fijación directa a proteínas integrales de una membrana específica (receptores). Dichas hormonas probablemente actúan en sitios receptores específicos de las diferentes membranas celulares. El complejo hormona-receptor, a su vez, activa a la adenilato ciclasa (Grodsky, 1984).

Las hormonas que se unen a sus receptores específicos en la membrana celular son introducidas a la célula para su destrucción final o para su posible acción intracelular. Poco después de la unión, los complejos hormona-receptor se concentran en bolsas en la membrana, las cuales son entonces invaginadas por endocitosis como vesículas. Estas vesículas que contienen los complejos hormona-receptor pueden fundirse con los lisosomas, lo cual conduce a la proteólisis de la hormona y, en algunos casos, hay reciclización parcial de los receptores para su regreso a la superficie de la membrana plasmática.

Las hormonas esteroides actúan inicialmente uniéndose a una proteína receptora de alta afinidad específica en el citosol. El complejo que se forma es transportado al núcleo de la célula en donde reacciona con la cromatina. Esta interacción influye a su vez, en la acumulación de moléculas específicas de RNA mensajero (RNAm) que actúan como un molde, dirigiendo la síntesis de proteínas específicas. Además, las hormonas

esteroides, en forma no específica, pueden incrementar la síntesis general de RNAm y RNA de transferencia (RNAt). El efecto de las hormonas puede persistir por mucho tiempo después de que su nivel circulatorio ha declinado, ya que las enzimas inducidas pueden degradarse lentamente (Grotsky, 1984).

Se ha observado que se requiere de la síntesis de RNA y de proteína, para que los efectos hormonales de los esteroides se hagan aparentes; por lo general el periodo necesario para la acción va de 30 minutos a varias horas. Así los efectos de los esteroides pueden impedirse mediante inhibidores de la síntesis del RNA y de las proteínas.

ESTEROIDES

Tanto la corteza de las glándulas suprarrenales como las gónadas son productoras de hormonas esteroides. Como se ha observado que el origen ontogenético tanto de las gónadas como de la corteza suprarrenal es muy similar, también se mencionarán algunas características de esta última.

Los esteroides pertenecen al grupo de "lípidos derivados". Son un grupo heterogéneo de ácidos grasos insolubles en agua. Se encuentran en todos los organismos, y están asociados con diversas funciones. En el hombre, por ejemplo, funcionan como hormonas sexuales, como agentes emulsivos en la digestión y en el transporte de los lípidos a través de las membranas y de los fluidos plasmáticos (Bohinski, 1978; Grotsky, 1984).

Los esteroides tienen una estructura básica similar, que es diferente de cualquiera que se haya encontrado hasta estos días; consiste en un sistema de anillos hidrocarbonados fusionados. El más importante de la familia de los esteroides es el colesterol.

El colesterol es el precursor metabólico primario de otros esteroides más importantes, incluyendo ácidos biliares y hormonas sexuales.

Los tres esteroides de particular interés en este trabajo son: la testosterona, el estradiol y la progesterona.

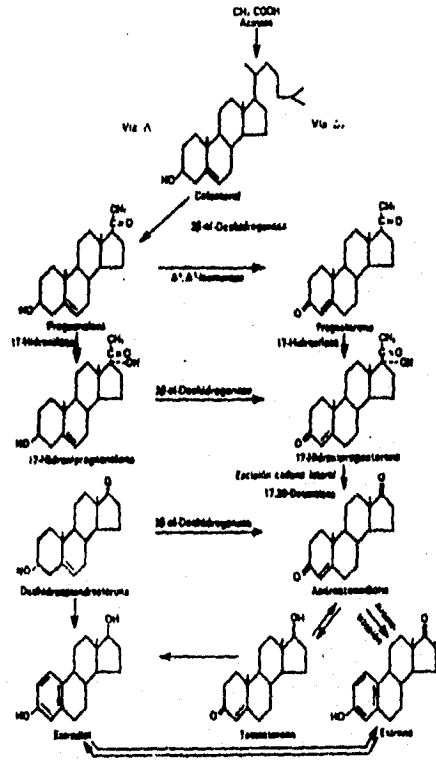
De la corteza suprarrenal derivan tres clases de esteroides:

1) Los glucocorticoides, que primordialmente afectan el metabolismo de las proteínas, carbohidratos y lípidos, se sintetizan en la zona fascicular; 2) Los Mineralocorticoides, que influyen sobre el transporte de electrólitos y la distribución del agua en los tejidos, se sintetizan en la zona glomerular; 3) Los andrógenos y estrógenos, que afectan las características sexuales secundarias en los órganos específicos que les sirven de blanco, se sintetizan en la zona fascicular y reticular.

De la glándula suprarrenal se han aislado cerca de 50 esteroides cristalinos, pero se sabe que sólo unos pocos de ellos poseen actividad funcional; los más importantes son la cortisona, la aldosterona y dos andrógenos: androstenediona y dehidroepiandrosterona. El origen suprarrenal de algunas hormonas sexuales explica el hecho de que la orina de los sujetos castrados todavía contenga derivados androgénicos. Estos corticosteroides de tipo androgénico causan retención de nitrógeno, fósforo, potasio, sodio y cloruro. Además, si se encuentran en cantidades excesivas, también producen masculinización en la mujer (Grodsky, 1984).

Se ha descrito que el acetato es el precursor primario para la síntesis de todos los esteroides. La vía implica la síntesis inicial de colesterol, el cual, después de una serie de

desdoblamiento de la cadena lateral y oxidaciones, se convierte en δ^5 -pregnenolona (Bohinski, 1978; Grodsky, 1984; Stryer, 1990). La pregnenolona es un esteroide del cual derivan todas las demás hormonas esteroides. La pregnenolona se convierte en el citosol en progesterona por una deshidrogenasa, o en 17-hidroxipregnenolona por una 17-hidroxilasa específica. Estos esteroides se convierten en toda una gama de hormonas activas en el retículo endoplásmico y las mitocondrias mediante oxigenasas y deshidrogenasas específicas (Esquema 1).



Esquema 1. Vía de síntesis de los esteroides.

Como ya se mencionó, tanto algunos de los esteroides secretados por las suprarrenales como los secretados por las gónadas se llaman hormonas sexuales; pero, puesto que su mayor secreción es en las gónadas, se hablará de las hormonas sexuales secretadas por éstas con mayor profundidad.

1.1. HORMONAS SEXUALES

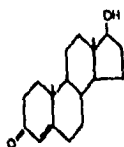
El hipotálamo y la hipófisis están involucradas en la secreción de las hormonas sexuales por las gónadas. En el hipotálamo se secretan diversos factores liberadores que facilitan la producción de las hormonas gonadotrópicas producidas por la hipófisis.

Las hormonas gonadotrópicas, como la folículo-estimulante y la luteinizante, estimulan la producción de las hormonas gonadales: testosterona (producida en mayor cantidad en los machos) y, estrógenos y progesterona con niveles más altos en las hembras.

Las gónadas son la fuente principal de esteroides sexuales. Estos, influyen sobre el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y en el ciclo reproductor, promoviendo el crecimiento y el desarrollo de los órganos reproductores accesorios (Goth, 1979; Grodsky, 1984; Netter, 1990; Kubli, 1993). Estas hormonas ejercen una intensa actividad anabólica proteica. Su secreción está regulada por las hormonas trópicas de la hipófisis, las cuales actúan, en parte, haciendo que

disminuya el AMP cíclico (AMPC) intracelular (Goth, 1979; Grodsky, 1984).

1.1.1. TESTOSTERONA



Esquema 2. Testosterona

Una de las hormonas esteroides principales en los machos es la testosterona. Se sintetiza en las células intersticiales (Células de Leydig) del testículo a partir del colesterol, pasando por la pregnenolona, la progesterona y la hidroxiprogesterona; la cual, entonces se convierte en el cetosteroide C-19 y, la androstenediona, precursor inmediato de la testosterona (Esquema 2).

Gran parte de la testosterona que queda fija en los tejidos se convierte, dentro de las células, en 5 alfa-dihidrotestosterona (5 α -DHT). La dehidroepiandrosterona (DHA) y la 4-androstenediona son otros andrógenos relativamente débiles que se sintetizan y secretan por las gónadas y por las glándulas suprarrenales. Tanto en los machos como en las hembras, las fuentes cuantitativamente más importantes de dehidroepiandrosterona son las suprarrenales. En las hembras los ovarios sintetizan pequeñas cantidades de testosterona que puede servir como precursor para la síntesis de estrógenos.

La testosterona se degrada en la circulación portal y

hepática, por lo que no alcanza la circulación sistémica cuando se administra por vía oral (Grodsky, 1984; Goodman y Gilman, 1988). La testosterona puede aromatizarse para formar estradiol; esta es la vía metabólica responsable de la síntesis de estrógenos (McEwen, 1981). Se ha descrito que las células de la teca (en los ovarios) elaboran andrógenos (androstenediona y testosterona), al ser estimuladas por la hormona luteinizante (LH), y estos andrógenos pasan a las células granulosas, donde producen fundamentalmente estradiol (González-Melo y Del Sol, 1988).

En muchos sitios de acción, la testosterona no es la forma activa de la hormona. En ciertos sitios, por la acción de la 5 alfa-reductasa, se convierte la testosterona en la dihidrotestosterona más activa (Liao y Fang, 1969; Griffin y col, 1982). En una de las formas de pseudohermafroditismo masculino, los tejidos efectores son deficientes en la reductasa. En este trastorno, el individuo con genotipo masculino secreta cantidades normales de testosterona de los testículos, pero la hormona no se convierte en dihidrotestosterona y los genitales externos no se desarrollan (Walsh y cols., 1974; Griffin y Wilson, 1980; Griffin y cols., 1982).

Se sabe que existen receptores a la testosterona en algunas estructuras cerebrales como en el hipotálamo basomedial y posterior, la amígdala corticomedia. Estas células del hipotálamo basomedial y posterior pueden transformar la testosterona en estradiol y en 5 α -DHT (McEwen, 1981). La acción de la testosterona en el Sistema Nervioso Central durante las etapas específicas del desarrollo afecta, como ya se había

mencionado, las características sexuales y la conducta en forma permanente.

Bronson y Desjarding (1970) aplicaron andrógenos en la etapa prenatal de la rata (considerada como etapa crítica de diferenciación sexual), para alterar la regulación neuroendocrina de la función reproductiva. Posteriormente, castraron a los machos dejando intactas a las hembras. Una vez que las ratas llegaron a la edad adulta se procedió a una nueva aplicación de andrógenos con el mismo fin: observar la conducta reproductiva. Los resultados reportados indican que no se generó alteración en la conducta reproductiva de las ratas machos, mientras que la sola aplicación de andrógenos en las ratas hembras produjo un patrón de conducta masculina.

1.1.2 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT).

Se ha visto que la 5 α -DHT tiene efectos masculinizantes sobre la conducta sexual, y que actúa a niveles periféricos dando características sexuales secundarias masculinas. Esta hormona es una de las dos últimas vías de la acción metabólica de los andrógenos; la otra vía es la del estrógeno (Hutchison y Steimer, 1984).

En muchos tejidos efectores, la testosterona se reduce a 5 α -DHT, la cual actúa como mediador intracelular de la mayoría de los efectos de la testosterona. La 5 α -DHT se une a los receptores citoplasmáticos 10 veces más que la testosterona, y el complejo 5 α -DHT-receptor se transforma más rápidamente en el estado activado o fijador de DNA que el complejo testosterona-receptor,

lo que explica su mayor potencia androgénica (Grodsky, 1984).

Se ha observado también, que al realizar implantes en el hipotálamo de 5α -DHT y de 3α -androstandiol, se suprime la liberación de la hormona luteinizante más efectivamente que con la testosterona. En estas condiciones, la testosterona y la 5α -DHT estimulan la secreción de la hormona folículo estimulante. Además, se ha observado que la 5α -DHT, como la testosterona, se capta en la hipófisis y el hipotálamo, prácticamente en las mismas regiones que el estradiol. La 5α -DHT también restituye parcialmente la actividad sexual en algunas especies; sin embargo, la combinación de la 5α -DHT y estradiol son tan efectivos como la propia testosterona para esta restitución; al parecer, este sinergismo se debe a la acción periférica de la 5α -DHT sobre la próstata y vesículas seminales y la acción central del estradiol (Kubli, 1993).

1.1.3 ESTROGENOS Y PROGESTERONA

El estradiol y la progesterona son producto de las glándulas ováricas. Y representan los esteroides más importantes para el despliegue de la conducta sexual femenina, también llamada estral en algunos animales (Kubli, 1993). En gran medida, estas hormonas son responsables de la regulación del ciclo estral o menstrual. La progesterona se produce sólo durante un determinado período del ciclo, fundamentalmente después de la liberación del óvulo desde los folículos rotos; en ese momento, comienza a regular la preparación de la mucosa uterina para el depósito del óvulo fecundado. Si el óvulo no es fecundado, el nivel de progesterona

decae y su producción no se renueva hasta el ciclo siguiente.

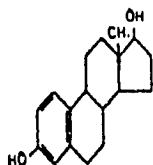
La síntesis de estrógenos y progesterona se lleva a cabo en los ovarios a partir, principalmente, del colesterol que hay en la sangre; pero también, aunque en menor extensión, a partir de la acetilcoenzima A, de la que pueden combinarse moléculas múltiples para formar el núcleo esteroide apropiado. Estas hormonas se transportan en la sangre, acarreadas principalmente por la albúmina plasmática, aunque se fijan también en pequeñas cantidades en globulinas específicas de cada una de estas dos hormonas (Guyton, 1989).

Los estrógenos. En la mujer los estrógenos se secretan principalmente por los folículos "de Graaf". Durante la adolescencia y la gestación los estrógenos estimulan el desarrollo de conductos en las glándulas mamarias. Inhiben la secreción de la hormona lactógena por la adenohipófisis; en consecuencia, la concentración alta de estrógenos que predomina durante el embarazo inhibe la lactancia. La concentración sanguínea alta de estrógenos inhibe la secreción de ACTH por la adenohipófisis.

Durante la infancia, los estrógenos se secretan en muy pequeñas cantidades, pero después de la pubertad aumenta mucho, la secreción por influencia de las hormonas hipofisiarias; es entonces cuando los órganos sexuales femeninos empiezan a desarrollarse.

Al igual que en el macho, en las hembras se secretan minúsculas cantidades de estrógenos en las glándulas suprarrenales. Sólo se encuentran tres estrógenos importantes en el plasma de la hembra: 17 β -estradiol, estrona y estriol (Esquema

3). Los estrógenos que se secretan principalmente en los ovarios son el 17 β -estradiol y la estrona en cantidades pequeñas; la mayor parte de esta última se forma en los tejidos periféricos a partir de los andrógenos que secretan las cortezas suprarrenales y, las células de la teca y del estroma del ovario. El estriol es un producto oxidativo derivado tanto del estradiol como de la estrona; su conversión ocurre principalmente en el hígado (Guyton, 1989). La potencia estrogénica del 17 β -estradiol es 12 veces la de la estrona y 80 veces la del estriol.



Esquema 3. Estradiol

La acción biológica del estradiol en el cerebro de la hembra de rata, conejo, hámster y cobayo se lleva a cabo fundamentalmente en el área preóptica del hipotálamo anterior y medial, el tectum, el núcleo arcuato, la amígdala y el área hipotalámica ventromedial.

Los estrógenos también inducen la producción de proteínas y enzimas relacionadas con la síntesis y recambio de receptores a neurotransmisores (Rainbow y cols., 1982; Kubli, 1993).

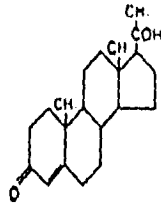
La progesterona. El cuerpo amarillo y la placenta secretan progesterona. La concentración sanguínea creciente de progesterona aumenta la secreción de las glándulas endometriales y, de esta manera, prepara al revestimiento uterino para la anidación del huevo. Al igual que los corticoides, aunque en

menor grado, estimula el catabolismo proteico. También se considera que tiene efecto de retención de sal y agua, sobre todo en el endometrio (Grotsky, 1984).

Los primeros estudios sobre la bioquímica de esta hormona en los años treintas, mostraron que la inyección diaria de progesterona natural inhibía la ovulación. Actualmente se han probado preparaciones de esteroides, la mayoría de naturaleza sintética, para observar si poseen propiedades inhibitorias y/o regulatorias, tanto de la ovulación como de la menstruación en la mujer. Varios de estos compuestos se encuentran ahora disponibles para uso terapéutico, para algunas alteraciones hormonales y en investigación (Grotsky, 1984).

El progestágeno más importante es la progesterona. Sin embargo, se secretan también, junto con ella, pequeñas cantidades de otro progestágeno, la 17- α -hidroxiprogesterona, que tiene en esencia los mismos efectos (Esquema 4). En la mujer normal, los ovarios, específicamente el cuerpo lúteo, secretan progesterona en cantidades importantes durante la mitad final de cada ciclo ovárico.

La secreción de la progesterona durante la fase folicular del ciclo menstrual en la mujer es de pocos miligramos, la cantidad aumenta hasta 10 a 20 mg. durante la parte final del embarazo. En los hombres se ha medido de 1 a 5 mg por día, y son compatibles a los valores de las mujeres durante la fase folicular del ciclo.



Esquema 4. Progesterona

La Progesterona liberada durante la fase lútea del ciclo conduce al desarrollo de un endometrio secretorio, modifica el tracto genital y las glándulas mamarias en dirección del embarazo o la preñez; el cese de la secreción de la Progesterona es el determinante principal de la menstruación (Erickson, 1978; Naftolin y Tolis, 1978). Además, la progesterona es esencial para el mantenimiento del embarazo, porque suprime la contractilidad uterina y, puede contribuir a un estado de "inmunidad de trasplante" y prevenir el rechazo inmunológico del Feto (Siiteri y cols., 1977).

En la infancia de los humanos, la función más importante de la progesterona es fomentar los cambios secretorios del endometrio, para dar lugar en la adolescencia al ciclo menstrual.

Una de las principales diferencias entre el efecto anabólico proteico de los estrógenos y el de la testosterona, es que las hormonas femeninas logran sus efectos en forma casi exclusiva sobre algunos órganos blanco, como útero y mamas. En cambio, la testosterona ejerce efectos más generales en todo el organismo. La progesterona ejerce un ligero efecto catabólico sobre las

proteínas del cuerpo, similar a la que provocan los glucocorticoides.

La Progesterona tiene su acción por vía sistémica o aplicada localmente en el hipotálamo, y algunos de sus metabolitos imitan su acción. Se ha propuesto que la Progesterona actúa como inductor de la síntesis de proteínas, o como activador de nucleótidos como el AMP o el GMP cíclicos (Kubli, 1993).

Los núcleos o estructuras del cerebro que tienen receptores a progesterona son: el núcleo periventricular del área preóptica, el núcleo ventromedial, la corteza frontal y, en menor cantidad el núcleo arcuato, el tectum y, el área preóptica medial y ventromedial (Rainbow y cols., 1982; Watson y cols., 1995).

II. ACTIVIDAD ELECTRICA CEREBRAL

"Aunque aun no entendemos muchas de las capacidades del cerebro, este es un órgano más delicado y complicado sin duda, que un riñón o un músculo, y más importante para nosotros, porque en cierto modo nos da nuestra identidad.

Pero aun así, es un órgano, y sigue siendo un profundo misterio, un concierto de electricidad y química, y una estructura que lucha por conocerse a si misma".

En los humanos y en algunos animales como la rata, el registro de la actividad EEG ha sido una herramienta para estudiar el funcionamiento del cerebro en diferentes condiciones fisiológicas y conductuales, como la transición de la vigilia al sueño; y para describir la actividad cerebral de los individuos. El EEG ha ayudado a comprender algunos aspectos del fascinante funcionamiento del cerebro. Además ha permitido profundizar de una forma objetiva en el conocimiento de algunas relaciones funcionales entre el SNC y el medio interno y externo.

La actividad cerebral consiste de pequeñas señales eléctricas (microvolts) que se amplifican y se filtran para obtener su registro.

La actividad cortical EEG abarca, aproximadamente, un rango de frecuencias entre los 0.5 y los 50 Hz, con una amplitud entre 5 y 200 microvolts. La actividad eléctrica cerebral se ha clasificado en cuatro bandas principales con base en su frecuencia, morfología, amplitud y el estado funcional en el que aparecen.

El ritmo Delta (δ) tiene el rango de frecuencias más lento, de

0.5 a 3.5 Hz, y la mayor amplitud (100-300 μ V) de las bandas del EEG. Se registra en las ratas en un rango de frecuencia de 2 a 6 Hz y de mayor amplitud (Vanderwolf, 1992).

El ritmo Theta (θ) tiene un rango de frecuencia de 4 a 7 Hz, con 50-75 μ V de amplitud. En la rata se ha registrado en la corteza parietal, y es probable que aunque su origen sea en el hipocampo, se propague hacia la corteza por conducción en volumen (Bland y Whishaw, 1976; Kleinlogel, 1990).

El ritmo Alfa (α) abarca un rango de frecuencias de 8 a 12.5 Hz, con una amplitud de 50 μ V; y aparece en forma de husos o trenes en el humano y se localiza principalmente en los lóbulos occipitales (Hector, 1980; Simon, 1983; Tyner y cols., 1983; Fisch, 1991).

El ritmo Beta (β) abarca un rango de frecuencias de 13 a 25 Hz, con baja amplitud (30 μ V); se localiza predominante en la región frontocentral en humanos (Hector, 1980; Simon, 1983; Tyner y cols., 1983; Fisch, 1991).

Además de la inspección visual del EEG, también se han empleado técnicas computacionales que permiten cuantificar la actividad eléctrica cerebral. Entre las técnicas computacionales más comunes se encuentra el análisis espectral del EEG y el análisis de correlación entre dos señales dadas. El primero puede obtenerse mediante el algoritmo matemático de la Transformada Rápida de Fourier (TRF), que descompone la señal compleja en todas las frecuencias que la componen y proporciona información acerca de la energía o potencia (cuadrado de la amplitud de los componentes de la señal) de cada frecuencia; el resultado es un espectro de potencia.

A partir del espectro de potencia (Potencia Absoluta) pueden obtenerse otros parámetros como la potencia relativa o porcentaje de cada uno de los componentes del espectro, tomando como 100% la potencia total (John, 1987).

También se han podido realizar comparaciones funcionales entre diferentes áreas corticales en los análisis del espectro de coherencia y de correlación entre dos señales. Estos análisis dan información, sobre el grado de semejanza morfológica, la polaridad (negativa y positiva de una onda) y la fase en tiempo (Harmony y cols., 1973; Shaw, 1984).

Partiendo de la base de que el EEG refleja los procesos neurofisiológicos subyacentes, se ha considerado que una actividad neuronal compartida por dos áreas corticales se manifiesta como una actividad EEG muy parecida; en la medida en que los procesos neurofisiológicos subyacentes sean diferentes, las dos señales de EEG también lo serán. Esto quiere decir que mientras mayor sea la relación funcional entre dos áreas, más semejante será su actividad (Grindel, 1982; Shaw, 1984). Los análisis de coherencia o de correlación proporcionan una forma de investigar la organización entre dos zonas de la corteza o entre diversas estructuras cerebrales (Grindel, 1982; Shaw, 1984). Su empleo ha mostrado que el grado de correlación cambia de un estado fisiológico a otro, lo cual permite discriminar los cambios en la organización funcional que acompañan a cada estado.

Por lo anterior, se ha considerado al EEG como una herramienta importante para el estudio del cerebro; por tal motivo en el presente trabajo se utilizó esta herramienta.

Como ya se mencionó, las hormonas tienen una participación muy importante en el funcionamiento del cerebro y de la diferenciación sexual. A continuación se señalan algunos estudios en donde administraron diferentes fármacos y/u hormonas y se observó su relación con el EEG.

En los primeros estudios de Berger en 1929, se describió que el EEG del despertar espontáneo era sensible a la hipoxia y a las drogas psicoterapéuticas disponibles en los años 20's: barbitúricos, bromuros, cafeína, cocaína, cloroformo, morfina y escopolamina, además del coma insulínico (Fink y cols., 1977).

En la clínica se han encontrado patrones característicos del EEG al administrar algunos medicamentos a personas, ya que el EEG se asocia a cambios perfectamente definidos en la ideación, vigilancia, humor y ejecución de tareas de memoria y psicomotoras (Fink y cols., 1977).

HORMONAS Y EEG

En la década de los 80's, los registros de EEG se usaron para clasificar varias sustancias químicas. Se observó que con algunas de ellas no había cambios en el EEG, mientras que otras, como la mesterolona (un andrógeno), se replicaba la acción de los antidepresivos tricíclicos sobre el EEG. Se ha probado que este fármaco es eficaz clínicamente para eliminar la depresión en varones (Itil y cols., 1974).

Las hormonas sexuales son consideradas como uno de los agentes causales de las diferencias sexuales observadas en el

EEG, ya que dichas hormonas se han visto relacionadas, en algunos estudios, a conductas específicas o cambios dependientes del sexo, por ejemplo: la potencia absoluta (PA) es mayor durante el periodo premenstrual en comparación con la ovulación (Solís y cols., 1992; Becker y cols., 1982).

La administración de acetato de ciproterona reduce la ansiedad en varones, el síndrome premenstrual en mujeres y el patrón de EEG asociado es parecido al producido por la administración de un ansiolítico. Sin embargo, algunos investigadores reportan que no hay una correlación entre el grado o la clase de mejoría clínica y los cambios en el EEG (Fink y cols., 1977).

Los primeros trabajos de EEG realizados con testosterona en el hombre por Vogel y cols. (1971), Stenn y cols. (1972) y Klaiber y cols. (1972), establecieron que en hombres normales realizando pruebas psicológicas, la testosterona produce actividad alfa más lenta. Además, los sujetos que recibieron testosterona cumplieron mejor las tareas de atención que los sujetos controles.

Vogel y cols. (1971) administraron cipionato de testosterona y fluoximesterona a niños con incapacidad para el aprendizaje. Estos investigadores encontraron un aumento en la resistencia al cambio del EEG ante la estimulación luminosa intermitente y una mejoría en las tareas de automatización.

Itil y cols. (1977) observaron el efecto de las drogas sobre el comportamiento humano y, por extensión, sobre los registros sistemáticos del EEG. Registraron el EEG con electrodos situados en el pericráneo. Investigaron los efectos de la mesterolona

sobre el EEG en hombres voluntarios y observaron que la administración a dosis bajas (1 a 10 mg) aumenta la actividad alfa y reduce la actividad rápida y de bajo voltaje. A dosis más elevadas (100 a 1,600 mg) se observaron patrones parecidos a los producidos por antidepresivos tricíclicos, lo que llevó a aplicar mesterolona en pacientes deprimidos (Itil y Herrmann, 1982).

La administración oral de estrógenos (5 mg de estrógenos conjugados) reduce en forma significativa el elevado grado de respuesta del EEG frente a la estimulación luminosa intermitente en mujeres deprimidas (Klaiber y cols., 1972) y amenorreicas (Vogel y cols., 1971), y tiene efecto excitador sobre el funcionamiento adrenérgico central.

Con la administración de valerianato de estradiol (a dosis que se utilizan para tratar diversos padecimientos ginecológicos en mujeres), a hombres voluntarios, se observó que las actividades lentas y rápidas del EEG aumentaron. Además, se encontró un descenso de la actividad alfa en las mediciones efectuadas. Con una dosis elevada, los resultados del análisis espectral de potencia, mostraron un incremento de actividad lenta y una reducción de la actividad de EEG entre 9 y 12 Hz (Itil, 1977, en Itil y Herrmann, 1982).

Itil y Herrmann (1982) observaron que al inyectar dosis bajas de acetato de ciproterona (1 y 10 mg), el registro del EEG se parece al observado cuando al sujeto se le administran sedantes (substancias inhibidoras del SNC); a dosis altas (de 50 a 800 mg) los efectos del acetato de ciproterona sobre el Sistema Nervioso Central mostraron semejanzas notables a los producidos por los fármacos ansiolíticos del grupo de las benzodiazepinas.

Con dosis altas de ansiolíticos, el EEG se caracterizó por un aumento de la actividad situada entre 20 y 40 Hz.

Al administrar dosis clínicamente altas (a 2,5 mg) de d-Norgestrel (un esteroide con características de progestágeno utilizado como anticonceptivo combinado), aumentó la actividad lenta y disminuyó la actividad rápida del EEG. Al administrar l-Norgestrel se observó un aumento en la actividad gamma de 20 a 40 Hz y, a dosis muy elevadas, se encontró que la actividad cerebral era parecida a la obtenida cuando se aplicaron benzodiazepinas (Itil y Herrmann, 1982).

Miller y cols. (1974) observaron cambios en el EEG después de la administración de ACTH₄₋₁₀, indicando que el péptido prolongó el periodo de alerta mental en los sujetos.

Al exponer a individuos a una nueva clase de estímulos, las ondas alfa del EEG normalmente son sustituidas por un patrón característico del estado de activación o reacción de despertar. Después de algún tiempo el sujeto se habitúa al estímulo y la actividad alfa vuelve a aparecer. Los patrones alfa de un grupo de voluntarios a los que se les administró ACTH₄₋₁₀, tardaron más tiempo para presentar las ondas alfa que los individuos que recibieron sólo solución fisiológica de control.

También se han utilizado animales (gatos, conejos y ratas), como modelos experimentales para observar el efecto de diferentes esteroides.

Al administrar sulfato de estrona por vía endovenosa en conejos hembra despiertos, se indujo una hiperexcitación y un comportamiento de exploración olfativa (Faure y Vincent, 1971). Además, se observó que la administración de estrógenos en dosis

únicas, en áreas anteriores y dorsomediales del hipotálamo, produjo un rápido aumento de la frecuencia de descarga, proporcional al nivel de excitación, a juzgar por los cambios del EEG. El aumento en el grado de descarga correlacionado con el nivel de excitación sugiere un efecto de los estrógenos sobre las neuronas de estas áreas (Alcaraz y cols., 1969; Faure y Vincent, 1971).

En ratas, se han realizado estudios con el propósito de observar los cambios electrofisiológicos al privarlas de sueño, al modificar la etapa prenatal con hormonas, y al administrar hormonas *in situ*, por ejemplo: en el hipotálamo, el septum, la amígdala o el hipocampo, entre otras.

La actividad cerebral en la rata adulta, en estado de alerta, se caracteriza por una actividad de frecuencia variable, entre 5 y 8 Hz, con un voltaje mediano que varía desde 30 hasta 150 μ V. Durante la vigilia sin atención se presenta una actividad muy rápida, entre 20 y 39 Hz, con un voltaje inferior a los 50 μ V (Ugalde, 1992).

El registro simultáneo de la actividad unitaria de células del hipotálamo y del EEG cortical mostró modificación de la actividad cerebral con diversas hormonas, como la progesterona y la hormona luteinizante. (Ramírez y cols., 1967).

En otro estudio, durante la estimulación genital y la administración de hormonas, también se observaron cambios en el EEG. La estimulación genital de monos rhesus machos y hembras inmaduros no produjo ninguna respuesta específica en el hipotálamo o en el sistema límbico. Después de la inyección de estrógenos a las hembras se produjeron cambios en el EEG seguidos

de la estimulación genital. El EEG presentó ondas lentas de frecuencia alta o espigas, solamente en la región rostral preóptica hipotalámica, después del quinto día de administración hormonal. Al decimotercer día de administración de los estrógenos aparecieron cambios en la región preóptica y en la amígdala; después de 22 días se observaron cambios en la región preóptica, amígdala y cuerpo mamilar (Chhina y cols., 1974).

Lincoln (1967), estudió los efectos de los estrógenos en la actividad unitaria de las neuronas del hipotálamo, septum y área preóptica ante diversos estímulos en ratas ovariectomizadas y tratadas con estrógenos. Observó que en el hipotálamo anterior, los estrógenos incrementan el porcentaje de respuestas inhibitorias al dolor, frío y estimulación cervical; mientras que en el septum lo disminuyen. En el área preóptica, la actividad unitaria mostró igual número de respuestas inhibitorias y excitatorias. La mayoría de las neuronas mostraron excitación o inhibición ante los estímulos presentados. Estas respuestas se relacionaron con cambios en el EEG de la corteza frontal, por lo que Lincoln sugirió que hubo cambios generalizados en la excitabilidad cerebral: el EEG, consistente de ondas lentas de amplitud alta, cambió a una actividad de frecuencia alta y de baja amplitud cuando se aplicó el estímulo.

Lincoln también estudió el efecto de la exposición continua de luz durante la influencia de la progesterona (infusión de 400 microgramos). Observó cambios dramáticos en la actividad unitaria del hipotálamo y cambios en el EEG: ondas de baja amplitud y frecuencias altas, durante uno a dos minutos y luego sincronización (ondas lentas de amplitud alta) con una duración

de 30 a 40 minutos.

En un estudio realizado por Juárez (1994) a ratas tratadas prenatalmente durante los días 14 al 19 de gestación con acetato de ciproterona, se les implantaron electrodos en la corteza parietal y se registró la actividad EEG. Los resultados del análisis espectral indican diferencias entre sexos en la potencia absoluta en la banda de Alfa1 (7.57 a 9.52 Hz), Alfa2, Beta1 y Beta2: es menor la potencia absoluta en comparación con las hembras. Resultados similares se obtuvieron en ratas privadas de sueño paradójico, y se interpretaron como un efecto en la activación del hipocampo, probablemente incrementando la conducta de alertamiento (Corsi-Cabrera y cols., 1994).

Sin embargo las diferencias sexuales con respecto a la potencia relativa, al tratar ratas prenatalmente con acetato de ciproterona, los machos presentaron mayor potencia relativa para la banda de Delta en comparación con las hembras que tuvieron el mismo tratamiento hormonal. Además las hembras presentaron mayor potencia relativa en las bandas de Alfa1, Alfa2, Beta1 y Beta2 en comparación con los machos (Juárez, 1994).

Juárez (1994) reportó que en la CInterP no se observaron diferencia entre sexo con el tratamiento prenatalmente con acetato de ciproterona.

Con el mismo procedimiento del grupo de ratas tratadas con acetato de ciproterona, se administró propionato de testosterona (2mg) prenatalmente. Los resultados del análisis del EEG indican que se eliminaron las diferencias sexuales; además se observó que la potencia absoluta es mayor en todas las bandas sin importar el sexo, excepto en la banda de Beta2 donde disminuyó en comparación

con el grupo control (Juárez y cols., 1995). Por lo que se refiere a la potencia relativa, proporción de cada componente, agrupado en bandas de la señal EEG, se observó disminución en las bandas Delta, Beta1 y Beta2. La banda Theta mostró un efecto contrario. Las hembras tratadas con propionato de testosterona presentaron el mismo patrón descrito, pero sólo para las bandas Delta y Theta. En cambio, en el grupo control se observó el efecto contrario en las hembras. Los autores concluyen que el efecto masculinizante de la testosterona en las hembras fue notorio para la CInterP y la potencia relativa, ya que se obtuvo un patrón de actividad de EEG semejante al de los machos.

En la CInterP se observó dimorfismo sexual, ya que la CInterP es mayor en ratas machos adultas para las bandas de Delta, Theta, Alfa1 y la banda total en comparación con las hembras, eliminándose esta diferencia con el tratamiento prenatal con propionato de testosterona (Juárez y cols., 1995). Al realizar el tratamiento prenatal, la CInterP en las hembras incrementó para las bandas de Theta, Alfa2 y la Banda Total.

En la rata adulta la actividad cerebral, en especial la CInterP, incrementa del estado de vigilia al de sueño (Corsi-Cabrera y cols., 1988); decremanta en el periodo posterior a una situación estresante (Corsi-Cabrera y cols., 1994) además CInterP se incrementa también en las fases de proestro y estro; en comparación con la fase de diestro del ciclo estral de la rata (Corsi-Cabrera y cols., 1992).

III. GONAECTOMIA.

Desde tiempos muy antiguos se conocían los efectos de la castración en aves, gracias a un estudio realizado por Aristóteles, quien describió de manera muy exacta los cambios conductuales y corporales, que eran similares a los que se observaban en hombres castrados. En el siglo XVIII, Hunter realizó los primeros trasplantes de testículos y Bertholod, 1849 castró a gallos jóvenes observando una supresión de la conducta reproductora y de las características sexuales secundarias (cresta). Concluyó que los testículos liberan sustancias a la sangre imprescindibles para las conductas y estructuras masculinas (Rosenzweig, 1992; Kubli, 1993). Estos trabajos dieron la pauta para estudiar el efecto de la ausencia de las hormonas sexuales en diferentes especies.

La administración de andrógenos a los animales castrados antes de la pubertad, ayuda a que se desarrollen y realicen los cambios en el individuo en forma "normal". Además, permiten que se manifiesten los caracteres sexuales secundarios.

Si los testículos no funcionan o se extirpan antes de la pubertad, no se presenta ésta, ya que, aun cuando algunos caracteres sexuales desarrollados durante la pubertad son autosuficientes, hay otros que necesitan el respaldo de la acción continua de los andrógenos.

El hipogonadismo en el adulto, está tipificado por la castración después de la pubertad. Las proporciones generales del cuerpo siguen siendo las mismas, la libido y la potencia sexual disminuyen o desaparecen, aunque, el pene no tenga cambios. La

próstata y las vesículas seminales se atrofian y el volumen del semen es muy pequeño o no existe (Goodman y Gilman, 1988).

La inyección de propionato de testosterona en ratas hembras o en machos castrados causa pronunciado desarrollo muscular (Goodman y Gilman, 1988).

Bremer en 1959 describe en un estudio con hombres castrados, que casi todos los individuos castrados presentan una menor actividad sexual, al margen de la dirección u orientación de sus intereses sexuales; menciona que la castración no fue eficaz en cuanto a disminuir la agresividad o mejorar la sociabilidad de estos individuos, excepto cuando la conducta agresiva estaba relacionada de modo específico con el impulso sexual. Resultados similares se han observado en primates no humanos. Además las mujeres con ovariectomía bilateral no presentaron cambios significativos en la conducta sexual (Rose, R. 1982).

Cuando las ratas hembras son tratadas pre y postnatalmente con testosterona, ovariectomizadas y tratadas con estrógenos en la edad adulta, presentan un menor índice de la conducta de lordosis durante la cópula (Ward y Renz, 1972). Por otra parte, si se expone a estas ratas hembras tratadas prenatalmente con testosterona a hembras que están en estro, muestran mayor conducta masculina que hembras también ovariectomizadas y tratadas con testosterona en la edad adulta (Ward y Renz, 1972).

Si los machos son tratados prenatalmente con acetato de ciproterona, castrados en la edad adulta y tratados con estrógenos y progesterona, se presenta un incremento en la conducta de lordosis y en el número de veces que son montados por un macho sexualmente activo. Cuando el acetato de ciproterona se

administra solamente en la etapa postnatal (del primer día hasta el 77, cada tercer día), estas conductas no se incrementan (Ward y Renz, 1972).

Se ha observado que tanto el cerebro de las ratas hembras como el de los machos posee receptores citoplasmáticos a estrógenos y a progestágenos, pero existe diferente número de ellos en las estructuras del cerebro. Al castrar a las ratas se observa menor número de receptores a estrógenos en ciertos núcleos del hipotálamo en los machos, a diferencia de las hembras donde no cambian.

En los machos también se observa mayor nivel de receptores a estrógenos y progesterona en el área periventricular y preóptica, así como en el arcuato y ventromedial, pero en ocasiones se dice que son de diferente calidad, porque su acción no es como en las hembras (Rainbow y cols., 1982).

También se ha descrito que existe dimorfismo sexual en los hemisferios cerebrales; por ejemplo, se ha observado que en ratas normales, el hipotálamo del hemisferio derecho es de mayor importancia para el control de la conducta sexual en los machos, mientras que el izquierdo es más importante en las hembras (Kimura, 1987). El grosor de la corteza a los 90 días de edad en la rata es mayor en el macho que en la hembra. Si se gonadectomiza a las hembras en el primer día de edad y se observa el grosor de la corteza a los 90 días de edad, el hemisferio derecho tiene mayor grosor que el izquierdo y se elimina la diferencia sexual (Diamond y cols., 1981). El hipocampo dorsal en el macho es más grueso que el izquierdo; y en la hembra se observa un patrón inverso (Diamond y cols., 1982).

OBJETIVOS DEL TRABAJO

Las diferencias sexuales en el cerebro se establecen por el efecto organizador de la testosterona en el periodo crítico de diferenciación sexual, que varía de una especie a otra. En el caso de la rata, la gonadectomía inmediata postnatal y los tratamientos perinatales con hormonas sexuales provocan cambios permanentes en la diferenciación sexual; mientras que los tratamientos postnatales, fuera del periodo crítico, pueden ocasionar cambios temporales. La mayoría de estas diferencias sexuales se hacen evidentes hasta la pubertad debido al efecto activador de los esteroides sexuales, que actúan sobre un tejido previamente organizado o sensibilizado como femenino o masculino. La gonadectomía después de la pubertad suprime la conducta sexual, pero puede ser restituida con tratamiento hormonal adecuado.

En un estudio de Juárez y Corsi Cabrera (1995) se observaron diferencias sexuales en el EEG cortical de la rata adulta intacta: estas diferencias se eliminan cuando las ratas son tratadas prenatalmente con testosterona (Juárez y cols., 1995), lo que indica que el efecto organizador de las hormonas influye en la actividad EEG.

Por otro lado, Corsi-Cabrera y cols. (1994) reportaron diferencias en los parámetros del EEG en diferentes fases del ciclo estral. El ciclo estral depende, evidentemente de los niveles de hormonas sexuales en sangre a lo largo del mismo, por lo que puede suponerse que las variaciones en el EEG, dependen del papel activador de estas hormonas. A pesar de las claras

oscilaciones en las características del EEG en función del ciclo estral de la rata, no se conoce la acción que cada una de las hormonas inherentes al ciclo, tiene sobre los parámetros del EEG en los cuales han sido reportadas dichas oscilaciones.

Las evidencias con respecto al papel organizador de las hormonas sexuales y su influencia sobre el EEG; los resultados que sugieren que el papel activador de dichas hormonas también influyen sobre éste; la posibilidad de eliminar en mayor parte, el efecto del papel activador de las hormonas sexuales con la gonadectomía y la falta de información sobre la acción específica de cada hormona sobre la activación eléctrica cerebral (potencia absoluta, relativa y la CInterP), llevo a planear esta investigación.

Los objetivos del trabajo fueron:

a) Determinar los efectos de la ausencia de la acción activadora de los esteroides sobre el EEG cortical de ratas machos y hembras, gonadectomizadas en la edad adulta.

b) Determinar los efectos activadores de los esteroides en forma independiente: Progesterona y Estrógenos en la hembra y Testosterona y 5 α -DHT en el macho sobre el EEG cortical.

Hipótesis:

a) Las diferencias sexuales en la actividad EEG de ratas adultas se verán alteradas sin el efecto activador de las hormonas (previamente gonadectomizadas).

b) Hay diferencias entre el EEG antes y después del tratamiento hormonal sobre ratas adultas previamente gonadectomizadas.

IV. METODO

SUJETOS:

Se emplearon 70 ratas (40 hembras y 30 machos) de la cepa Wistar, de 80 días de edad al iniciar el experimento, con alimento *ad libitum* y ciclo luz-obscuridad de 12 por 12 hrs, con el objeto de mantener su ciclo circadiano. Las ratas se asignaron al azar a cada grupo uno de 7 grupos, de acuerdo al tratamiento al que fueron sometidos:

- 1) 10 machos que recibieron tratamiento hormonal con Propionato de Testosterona (grupo MT).
- 2) 10 machos que recibieron tratamiento hormonal con 5 α -dihidrotestosterona 5 α -DHT (grupo MD).
- 3) 10 hembras que recibieron tratamiento hormonal con Benzoato de Estradiol (grupo HE).
- 4) 10 hembras que recibieron tratamiento hormonal con Valerianato de estradiol (grupo HV).
- 5) 10 hembras que recibieron tratamiento hormonal con Progesterona (grupo HP).
- 6) y 7) 10 ratas hembras (grupo HA) y 10 ratas machos (grupo MA) que recibieron Aceite de maíz que fue el vehículo en el que se administraron las hormonas. Formando los grupos controles.

PROCEDIMIENTO

Se gonadectomizó a las ratas al llegar a la edad adulta (80 días) y se les implantaron electrodos (90 días) con el fin de registrar su actividad eléctrica durante dos días sin hormonas: línea base (LB). A la edad de 100 días y durante tres días consecutivos con la administración de una de las cuatro siguientes hormonas: benzoato de estradiol, progesterona, valerianato de estradiol, propionato de testosterona y 5 α -dihidrotestosterona o aceite de maíz como vehículo, que se administraron por vía intramuscular (IM) diariamente a las 7pm (24 horas antes de cada registro de EEG). Se registró la actividad cerebral para cada rata de cada grupo por separado.

1. GONALECTOMIA: Se gonadectomizó a las ratas a la edad de 80 días, de acuerdo al siguiente procedimiento:

- Se inyectó por vía intraperitoneal una mezcla de 0.5 mg de atropina y 40 mg de pentobarbital sódico por Kg de peso, para anestesiarse y evitar las flemas.
- Una vez anestesiada la rata se realizó una incisión en el abdomen en el caso de las hembras y en el escroto en caso de los machos, hasta encontrar los ovarios o los testículos según el sexo, procediendo a cortarlos y extraerlos. Se ligaron los vasos y las venas que irrigan a las gónadas para evitar posibles hemorragias y al término se procedió a suturar con hilo catgut y con hilo de seda.
- Terminada la gonadectomía se inyectaron 40,000 unidades de

benzetacil (1'200,000) en suspensión para evitar procesos infecciosos.

- Se les permitieron 10 días de recuperación.

2. **IMPLANTACION:** A la edad de 90 días después de la recuperación de la primera cirugía, se procedió a la implantación de electrodos de la siguiente manera:

- Se anestesió a la rata de igual forma que en el procedimiento de la gonadectomía. Una vez anestesiada, la rata se fijó en el aparato estereotáxico siguiendo los procedimientos convencionales.

- Se hizo un corte longitudinal en el cuero cabelludo sobre la línea media del cráneo, desde la región frontal hasta antes de llegar a los músculos de la nuca, posteriormente se separó el periostio y se implantaron los siguientes electrodos:

a) Dos electrodos en la corteza parietal, uno en el hemisferio derecho y otro en el hemisferio izquierdo, consistentes en pijas de acero galvanizado, que se atornillaron en el cráneo hasta rozar la duramadre. Los electrodos se colocaron a tres milímetros posteriores a Bregma y tres milímetros laterales a la línea media (coord externas: -3AP, 3L).

b) Dos electrodos colocados bilateralmente en el hueso frontal, once milímetros anteriores a Bregma y dos milímetros laterales a la línea media, como electrodos de referencia.

- Los electrodos se fijaron en el cráneo con cemento acrílico dental.

- Se inyectaron 40,000 unidades de benzetacil (1'200,000) en suspensión para prevenir posibles infecciones.

actividad eléctrica cerebral.

Antes de iniciar los registros se habituó a la rata con los electrodos conectados a la condición de registro durante 2 días consecutivos en sesiones de 15 min cada una.

Posteriormente se registró el EEG durante 2 días de línea base (LB1, LB2), es decir sin tratamiento hormonal y durante 3 días bajo el tratamiento hormonal (R1, R2 y R3); entre las líneas bases y los registros se dejaron pasar 2 días. Todos los registros se hicieron en el mismo horario, entre las 17 y 19 horas.

Se capturó la actividad EEG en un polígrafo Grass modelo 8-16E de 8 canales con filtros colocados en 0.5 Hz. y 35 Hz. La señal se capturó en línea, utilizando una microcomputadora tipo PC, a través de un convertidor analógico/digital de 12 bits de resolución con una frecuencia de muestreo de 128 Hz. Se analizaron los primeros 20 tramos de señal libres de artefactos de 2 segs cada uno y se obtuvo la Potencia Absoluta (PA) y la Potencia Relativa (PR) por medio de la Transformada Rápida de Fourier (TRF), para las siguientes bandas:

DELTA	1.5-3.5
THETA	4.0-7.5
ALFA1	8.0-9.5
ALFA2	10.0-12.5
BETA1	13.0-17.5
BETA2	18.0-25.0
TOTAL	1.5-25.0

La Potencia Absoluta es la energía (medida en Volts) de la señal, la Potencia Relativa proporciona un índice del grado en

que cada banda particular contribuye a la señal de EEG registrada y se obtiene dividiendo la Potencia Absoluta de cada banda sobre la potencia de la banda total (0.5 - 25.0 Hz). Se calculó la correlación Inter-Parietal (semejanza entre las señales EEG de las 2 zonas registradas), con el coeficiente de correlación producto-momento de Pearson para cada una de las bandas del EEG y para la banda Total.

TRATAMIENTO HORMONAL: consistió en aplicar la dosis correspondiente de la hormona a cada rata dependiendo de su grupo. La administración siempre se llevó a cabo a las 19 hrs. La primera dosis de hormona se administró el día anterior al Registro 1; Las dosis fueron las siguientes: benzoato de estradiol (5 μ g./0.10 ml.), progesterona (2mg./0.20 ml.), valerianato de estradiol (1 μ g. /0.10 ml.), propionato de testosterona (1 mg/0.10 ml.) y 5 α -dihidrotestosterona (1.3 mg/0.13 ml.) o aceite de maíz como vehículo (0.10 ml). Dichas dosis se utilizan para restituir conductas reproductivas (Ward, 1972; Clemens y cols, 1978);

V. RESULTADOS

Con el objeto de normalizar los datos obtenidos de la actividad cerebral de las ratas, se realizó una transformación logarítmica para la Potencia Absoluta (PA) y para la Potencia Relativa (PR) y una conversión a puntajes Z de Fisher para la correlación Inter-Parietal. Se realizaron los siguientes análisis estadísticos:

a) DIFERENCIAS SEXUALES EN RATAS GONAECTOMIZADAS.

Con el propósito de investigar la presencia de diferencias sexuales sobre el EEG en ausencia de las hormonas sexuales, y la estabilidad del EEG, se analizaron los dos días de línea base de los 30 (grupos MT, MD y MA) machos y 30 hembras (grupo HE, HP y HA) con un diseño de análisis de varianza (ANDEVA) mixto de tres factores [Sexo(2) x Días de Registro(2) x Parietales(2)] para cada banda de la PA y de la PR por separado; y ANDEVAs de dos factores [Sexo(2) x Días de Registro(2)] para la correlación interparietal (CInterP).

Los resultados significativos obtenidos de los ANDEVAs se sometieron a una prueba de comparaciones múltiples, con el objeto de discriminar cuáles fueron los grupos causantes de las diferencias. La prueba aplicada para este fin fue la F de Tukey.

POTENCIA ABSOLUTA

Los resultados de los ANDEVAs de 3 factores (Sexo x Días de Registro x Parietales), se muestran en la Tabla 1.

DIFERENCIAS SEXUALES: El efecto principal del factor Sexo fue significativo para las bandas Delta, Theta, Alfa2 y la banda total. En todas las bandas las hembras mostraron mayor Potencia Absoluta (PA) en comparación con los machos en la Línea Base (Fig. 1).

TABLA 1. Potencia Absoluta. Resumen del ANDEVA de tres factores (SEXO x DIAS x PARIETALES) para las bandas Delta (δ), Theta (θ), Alfa1 (α_1), Alfa2 (α_2), Beta1 (β_1), Beta2 (β_2) y la Banda Total (BT), por separado con los valores de PA transformados a logaritmos. Las líneas indican valores no significativos.

BANDAS	SEXO		DÍAS		PARIETALES		INTERACCION							
	A	B	C	A x B	A x C	B x C	A x B x C							
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
S	(1,58)		(1,58)		(1,58)		(1,58)		(1,58)		(1,58)		(1,58)	
δ	6.76	0.01	----	----	6.94	0.01	----	----	----	----	6.82	0.01	4.28	0.04
θ	5.07	0.02	7.12	0.01	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
α_1	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
α_2	4.02	0.04	3.94	0.05	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
β_1	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
β_2	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	6.03	0.01	----	----
BT	5.43	0.02	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

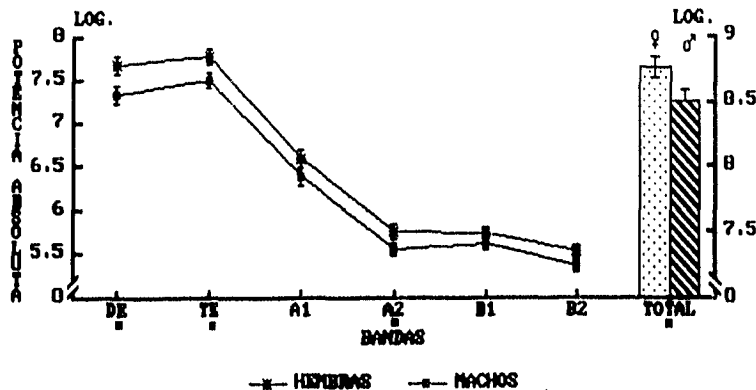


Fig. 1 Media y error Std. de la Potencia Absoluta, transformada a logaritmos (Log). Diferencias sexuales significativas (asteriscos) en las bandas de Delta (DE), Theta (TE), Alfa2 (A2) y la Banda Total (Total).

DIAS DE REGISTRO: El efecto principal del factor Días fue únicamente significativo para las bandas de Theta y de Alfa2. La PA de ambas bandas fue mayor en el segundo día de LB (Fig. 2a y b).

PARIETALES: La banda Delta mostró diferencias en este factor (Tabla 1): además de una interacción significativa entre sexo, días de registro y parietales. Las hembras mostraron mayor PA de Delta, en comparación con los machos en ambos parietales y en ambos días, y no se observaron cambios en las hembras entre los días (Fig. 3). Los machos en cambio, mostraron menor PA de Delta que las hembras en ambos parietales y un incremento de la PA en el segundo día de registro, pero sólo en el Parietal Derecho (PD).

INTERACCION DE DIAS POR PARIETALES: La PA de la banda de Beta2 mostró además una interacción entre días x parietales: Se observó mayor PA en PD que en Parietal Izquierdo (PI) en la LB2 y mayor PA en PD en la LB2 que en PD en la LB1.

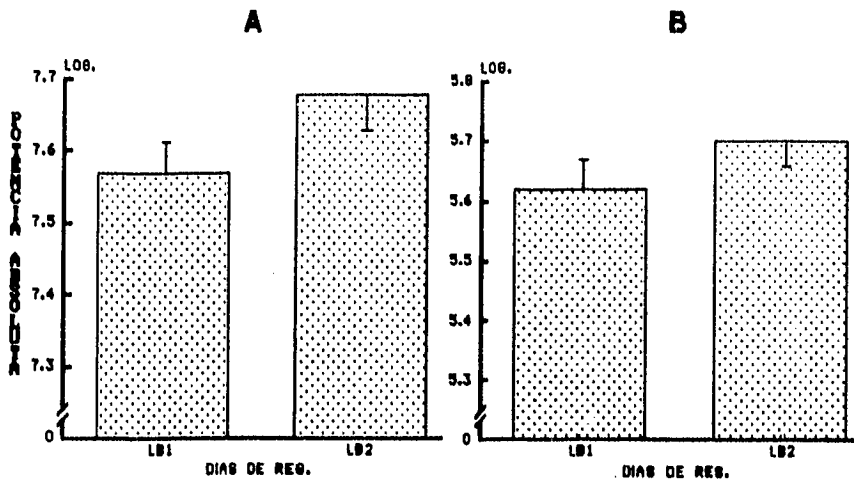


Fig. 2 Media y error Std. de la Potencia Absoluta, transformada a logaritmos (Log.). Diferencias en los días de fines Base (LB): En las bandas de Theta (A) y Alfa2 (B).

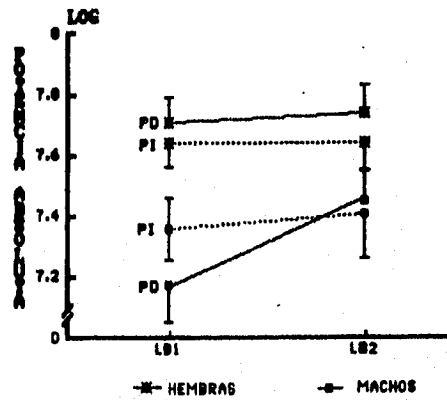


Fig. 3 Media y error Std. de la Potencia Absoluta transformada a logaritmos (Log.). Diferencias sexuales, interacción parietal derecho (PD) y parietal izquierdo (PI) por días de fines Base (LB). En la Banda de Delta

POTENCIA RELATIVA

Los resultados significativos del análisis de varianza (ANDEVA) se muestran en la Tabla 2.

No se observaron diferencias significativas en los efectos principales de sexo y días de registro.

PARIETALES: El efecto principal de parietales fue significativo para las bandas de Alfa2 y Beta2; en ambas bandas se observó una mayor PR en PI que en PD (Fig. 4a y 4b).

TABLA 2. Potencia Relativa. Resumen del ANDEVA de tres factores (SEXO x DIAS x PARIETALES) para las bandas Delta (δ), Theta (θ), Alfa1 (α_1), Alfa2 (α_2), Beta1 (β_1) y Beta2 (β_2) por separado con los valores de PR transformados a logaritmos. Las líneas indican valores no significativos.

BANDAS	SEXO		DIAS		PARIETALES		INTERACCION							
	A		B		C		A x B		A x C		B x C		A x B x C	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
B	(1,58)		(1,58)		(1,58)		(1,58)		(1,58)		(1,58)		(1,58)	
δ	4.35	0.03	4.09	0.02
θ
α_1	8.12	0.006
α_2	5.47	0.02
β_1
β_2	4.32	0.04

INTERACCION ENTRE SEXO x PARIETALES: En la banda de Delta se observó mayor PR en las hembras que en los machos, pero solamente en el PI (Fig. 5a).

En la banda de Alfa1 las hembras tuvieron mayor PR en PD que

en PI, mientras que los machos mostraron una tendencia contraria: mayor PR en el PI que en PD (Fig. 5b).

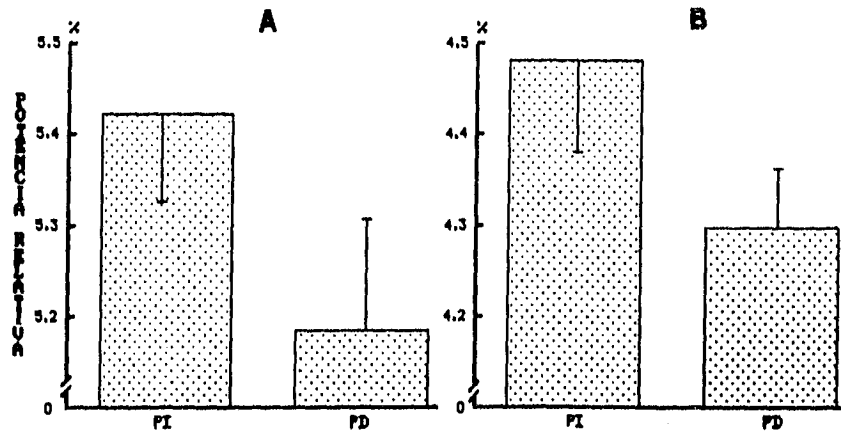


Fig. 4 Media y error Std. de la Potencia Relativa (%). Diferencias entre Parietales. En las Bandas de Alfa2 (A) y Beta2 (B)

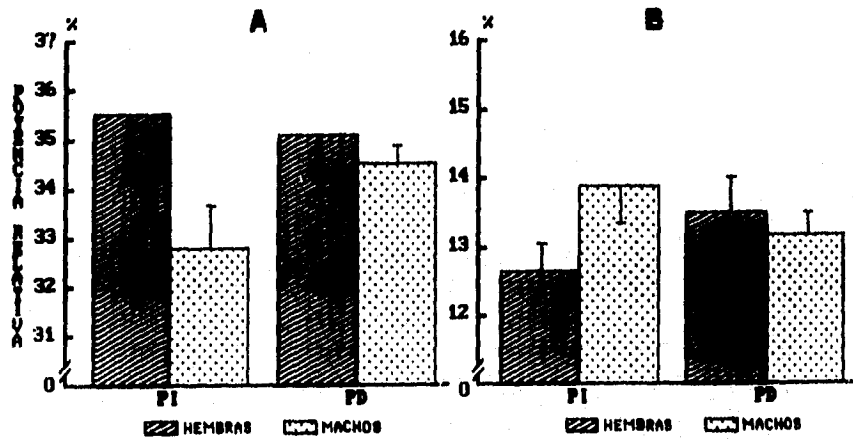


Fig. 5 Media y error Std. de la Potencia Relativa (%). Interacción Sexo per Parietales: Derecho (PD) e Izquierdo (PI). En las bandas de Delta (A) y Alfa1 (B).

INTERACCION DIAS x PARIETALES. La banda delta mostró una interacción significativa entre Días y Parietales: Hubo diferencias hemisféricas sólo en el segundo día de LB, observándose mayor PR en PD que en PI (Fig. 6).

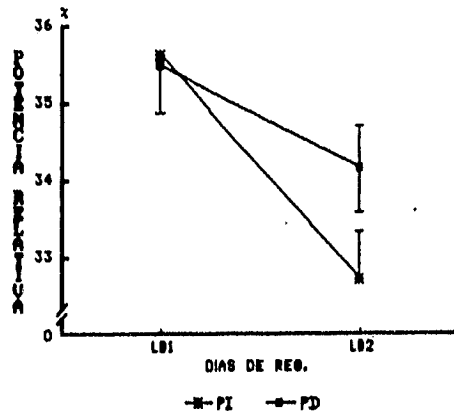


Fig. 6 Media y error Std. de la Potencia Relativa (PR). Interacción Días de línea base (LB) por Parietales: Derecha (PD) e Izquierdo (PI). En la banda de Delta.

CORRELACION

Los resultados de los ANDEVA's de dos factores (Sexo x Días de Registro) para cada banda se muestra en la Tabla 3.

SEXO: No se observaron diferencias significativas en el efecto principal de sexo, pero si se observaron interacciones entre SEXO x DIAS DE REGISTRO en las bandas de Delta, Beta1 y la Banda Total, las cuales se describen posteriormente.

DIAS: La Correlación interparietal (CInterP) de la banda Delta fue menor en el segundo día de registro de LB (Fig. 7a) mientras que, en forma inversa, en la banda Alfa2, se observó

mayor correlación en la LB2 con respecto a la LB1 (Fig. 7b).

TABLA 3. Correlación Interparietal. Resumen del ANDEVA de dos factores (SEXO x DIAS) para las bandas Delta (δ), Theta (θ), Alfa1 (α_1), Alfa2 (α_2), Beta1 (β_1), Beta2 (β_2) y la Banda Total (BT), por separado a partir de los valores Z de Fisher. Las líneas indican valores no significativos.

	SEXO A		DIAS B		A x B	
	F (1,58)	p	F (1,58)	p	F (1,58)	p
DELTA	----	----	6.35	0.014	8.55	0.005
THETA	----	----	----	----	----	----
ALFA1	----	----	----	----	----	----
ALFA2	----	----	5.67	0.019	----	----
BETA1	----	----	----	----	4.24	0.041
BETA2	----	----	----	----	----	----
TOTAL	----	----	----	----	7.64	0.008

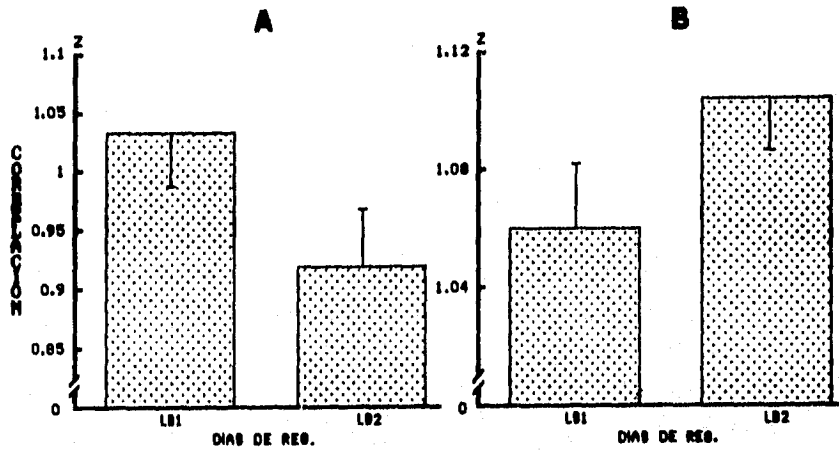


Fig. 7 Media y error Std. de la Correlación Inter-Parietal (CinterP), transformada a puntajes Z de Fisher. Días de línea base (LB): En la Banda de Delta (A) y en la Banda de Alfa2 (B).

INTERACCION SEXO x DIAS

-La CInterP en la banda Delta fue mayor en las hembras que en los machos en LB2. Además la CInterP en delta disminuyó en los machos de la LB1 a LB2, mientras que en las hembras se mantuvo estable (Fig. 8a).

En la banda Beta1 las hembras mostraron una tendencia a disminuir la CInterP de la LB1 a la LB2; mientras que en los machos se observó un aumento significativo de la LB1 a la LB2 (Fig. 8b).

La CInterP en la banda total fue significativamente mayor en las hembras que en los machos sólo en la LB2 y se mantuvo estable, en ellas de la LB1 a la LB2, en cambio en los machos disminuyó significativamente de la LB1 a la LB2 (Fig. 8c).

Resumiendo: Las hembras presentaron mayor PA en las bandas de Delta, Theta, Alfa2 y la Banda Total; además, en ambos parietales se observó una mayor estabilidad de la PA en el grupo de hembras en comparación con los machos.

En cuanto a la PR, las hembras presentaron mayor PR de la banda de Delta, así como una mayor PR de Alfa1 en ambos parietales en comparación con los machos.

En la CInterP hubo más variabilidad entre los días de registro, las hembras tuvieron mayor CInterP en las bandas de Delta y la banda Total en el segundo día de registro de línea base.

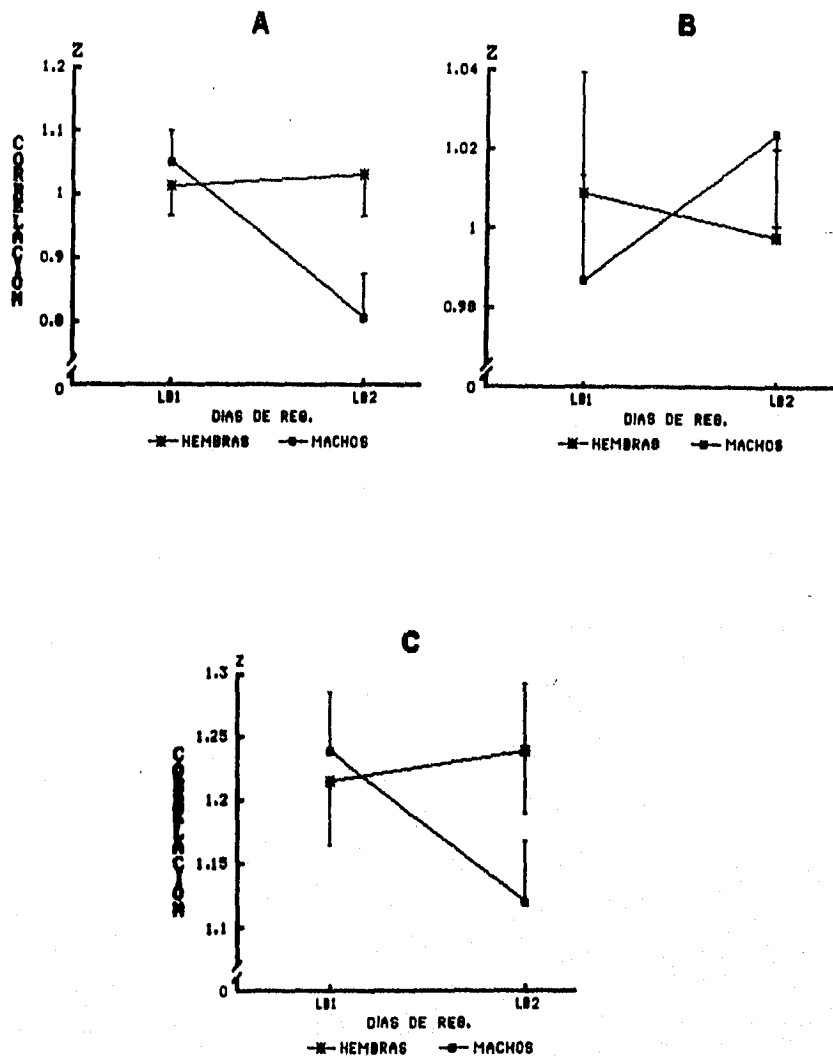


Fig. 8 Media y error Std. de la Correlación Inter-Parietal (C_{interP}) transformada a puntajes Z de Fisher. Interacción Días de registro por Sexo: En las bandas de Delta (A), Beta1 (B) y de la Banda Total (C).

b) EFECTO DEL TRATAMIENTO HORMONAL

Con el objeto de observar el efecto de la administración de las diferentes hormonas sobre la actividad eléctrica cerebral, se promediaron los dos registros de la Línea base (LB). La existencia de cierto grado de variabilidad en el EEG entre sujetos es un hecho conocido, por lo tanto, para poder apreciar el efecto de las hormonas sobre el EEG es necesario comparar a cada sujeto contra sí mismo. Con este propósito, se obtuvo el valor promedio de todos los días de registro (tanto la LB como los tres días de registro) y posteriormente se dividió el valor de cada día de registro entre el promedio; obteniéndose de esta manera la razón de los valores con respecto al promedio. Este procedimiento se siguió para cada sujeto y cada banda del EEG:

$$(i.e. \text{ la PA de Delta del sujeto } i \text{ en } R2 = \frac{R2 \text{ LB} + R1 + R2 + R3}{4})$$

Para estos datos se aplicó un ANDEVA de 3 factores [Tratamiento(3) x Días de Registro(4) x Parietales(2)], para cada banda de la PA y de la PR por separado y un análisis de varianza de 2 factores [Tratamiento(3) x Días de Registro(4)], para la correlación Inter-Parietal, para el grupo de machos.

Para el grupo de hembras se aplicó un ANDEVA de 3 factores [Tratamiento(4) x Días de Registro(4) x Parietales(2)], para cada banda de la PA y de la PR por separado y un análisis de varianza de 2 factores [Tratamiento(4) x Días de Registro(4)], para la correlación Inter-Parietal.

Los resultados significativos obtenidos de los ANDEVAs se sometieron a una prueba de comparaciones múltiples, con el objeto

de discriminar cuáles fueron los grupos causantes de las diferencias. La prueba aplicada para este fin fue la F de Tukey.

MACHOS

POTENCIA ABSOLUTA

Los análisis de varianza de 3 factores (Tratamiento [Aceite, Testosterona y 5 α -Dihidroxitestosterona] x Días de Registro x Parietales), para cada banda por separado, arrojaron los siguientes resultados significativos (Tabla 4).

EFFECTO DE GRUPO DE TRATAMIENTO: No hubo diferencias significativas entre el grupo control y los grupos con hormonas.

DIAS DE TRATAMIENTO: En este factor se encontraron diferencias significativas para todas las bandas, excepto para la banda Delta. La PA de la banda Total, de Theta, Alfa1, Alfa2, Beta1 y Beta2 mostró un aumento con el transcurso de los días de Registro independientemente del tratamiento: en el caso de Theta fue significativo para los tres días respecto a la Línea Base (LB); en el caso de la banda total para el Registro2 (R2) y el Registro3 (R3) respecto a la LB y en el caso de las demás bandas solamente para R3 con respecto a la LB (Fig. 9).

EFFECTO DE PARIETALES: No se observaron diferencias significativas, ni interacciones en este factor.

TABLA 4. Potencia Absoluta. Grupo de machos. Resumen del ANDEVA de tres factores (TRATAMIENTO x DIAS x PARIETALES) para las bandas Delta (δ), Theta (θ), Alfa1 (α_1), Alfa2 (α_2), Beta1 (β_1), Beta2 (β_2) y banda Total (BT) por separado con los valores de PA transformados a logaritmos. Las líneas indican valores no significativos.

BANDAS	TRATAMIENTO		DIAS REGISTRO		PARIETALES		INTERACCION								
	A	B	C	A x B	A x C	B x C	A x B x C	F	p	F	p	F	p	F	p
δ	(2,27)	(3,81)	(1,27)	(6,81)	(1,27)	(6,81)	(1,27)	(3,81)	(6,81)	5.51	0.0001	-----	-----	-----	-----
θ	-----	-----	7.03	0.0005	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
α_1	-----	-----	3.67	0.015	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
α_2	-----	-----	5.26	0.002	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
β_1	-----	-----	6.96	0.0005	-----	-----	5.17	0.0003	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
β_2	-----	-----	5.11	0.003	-----	-----	3.96	0.0019	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
BT	-----	-----	5.73	0.001	-----	-----	2.20	0.05	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

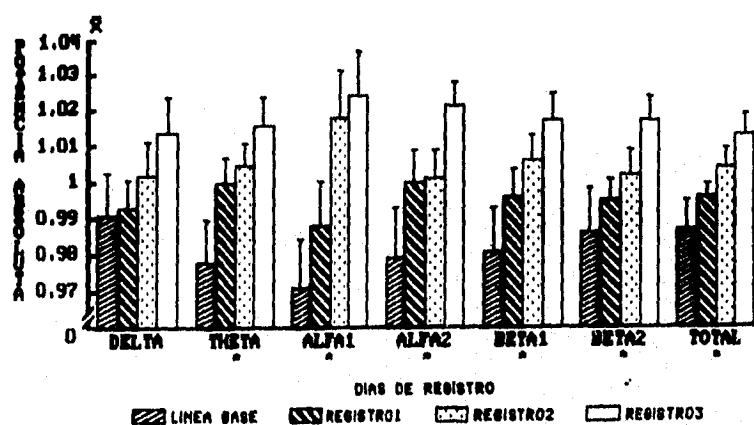


Fig 9. Media y error Std. de la razón de los valores de la Potencia Absoluta de los grupos de machos. Sólo la banda de delta (sin asterisco *) no mostró diferencias significativas entre los días de registro con el tratamiento hormonal.

INTERACCION TRATAMIENTO x REGISTRO. La PA de Delta, Beta1 y Beta2 mostraron interacción entre tratamiento y días de registro.

a) El grupo con tratamiento de testosterona mostró significativamente mayor PA de la banda total y de la banda de Delta, Beta1 y Beta2 en el tercer día de tratamiento, respecto a su propia LB y con respecto al primero y segundo día de tratamiento (Fig. 10).

b) El grupo de DHT no mostró ningún cambio significativo de PA en ninguna banda respecto a su propia LB.

c) El grupo de aceite mostró un aumento significativo de la PA de Beta1 en R2 y R3 y de Beta2 en el R3 respecto a su propia LB.

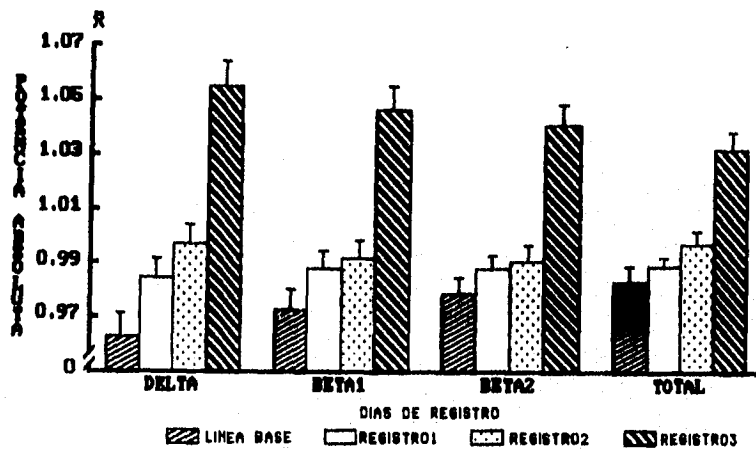


Fig. 10 Media y error Std. de la razón de los valores de la Potencia Absoluta del grupo de machos tratados con propionato de testosterona.

d) Las comparaciones entre grupos mostraron:

- 1) El grupo con testosterona mostró mayor PA de Delta en R3 con respecto a la LB, al R1 y al R3 del grupo de aceite y respecto al R1 y R2 del grupo de DHT (Fig. 11a);
- 2) El grupo tratado con Testosterona mostró mayor PA de las bandas Beta1 y Beta2 en R3 con respecto a la LB y R1 del grupo de aceite y con respecto a la LB, R1 y R2 del grupo de DHT (Fig. 11b y 11c);
- 3) El grupo tratado con Testosterona mostró mayor PA en la banda total en R3 con respecto a la LB, R1 y R2 de los grupos de aceite y de DHT (Fig. 11d) y además con respecto al R3 del grupo con DHT.

POTENCIA RELATIVA

Los resultados de los análisis de varianza de 3 factores (Tratamiento [Aceite, Testosterona y 5 α -Dihidrotestosterona] x Días de Registro x Parietales), para cada banda por separado. Para el grupo de machos se muestra en la Tabla 5.

EFFECTOS PRINCIPALES: no hubo diferencias significativas para ningún factor en ninguna de las bandas.

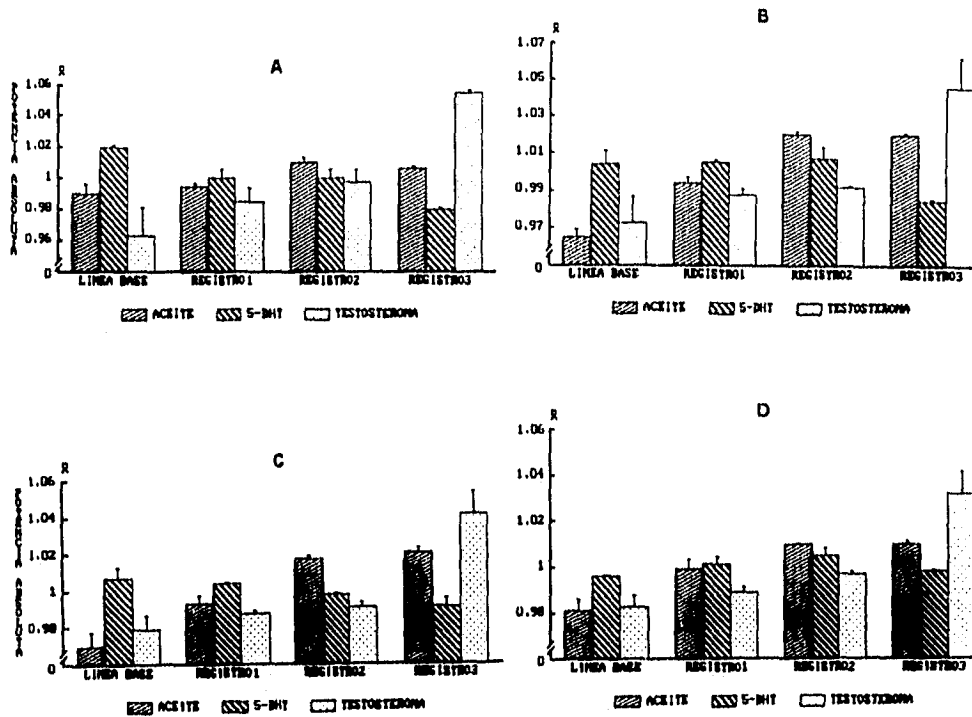


Fig. 11 Media y error Std. de la razón de los valores de Potencia Absoluta. Interacción Días de registro por Grupos de tratamiento. A) En la banda de Delta. B) Beta1, C) Beta2 y D) En la banda Total.

TABLA 5. Potencia Relativa. Grupo de machos. Resumen del ANDEVA de tres factores (TRATAMIENTO x DIAS x PARIETALES) para las bandas Delta (δ), Theta (θ), Alfa1 (α_1), Alfa2 (α_2), Beta1 (β_1) y Beta2 (β_2) por separado con los valores de PR transformados a logaritmos. Las líneas indican valores no significativos.

B A N D A S	TRATAMIENTO		DIAS		PARIETALES		INTERACCION							
	A		B		C		A x B		A x C		B x C		A x B x C	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
	(2,27)		(3,81)		(1,27)		(6,81)		(2,27)		(3,81)		(6,81)	
δ	2.80	0.015	3.18	0.027	3.31	0.006
θ
α_1
α_2
β_1
β_2

INTERACCIONES

Se obtuvieron interacciones significativas en: DIAS DE REGISTRO x PARIETALES y en GRUPOS DE TRATAMIENTO x DIAS DE REGISTRO x PARIETALES; para la Banda de Delta, los grupos con Aceite y DHT mostraron disminución de la PR de Delta de la LB a los 3 días de registro en ambos parietales. En cambio el grupo con testosterona mostró el efecto inverso; un aumento de la PR de Delta en PI y PD de la LB a los 3 días de registro. La PR de Delta del grupo de Testosterona fue significativamente mayor con respecto a los otros dos grupos en el tercer día de registro. Dado que el efecto significativo se observa en ambos parietales

en la Fig. 12 se muestra el promedio de ambos parietales (AxB).

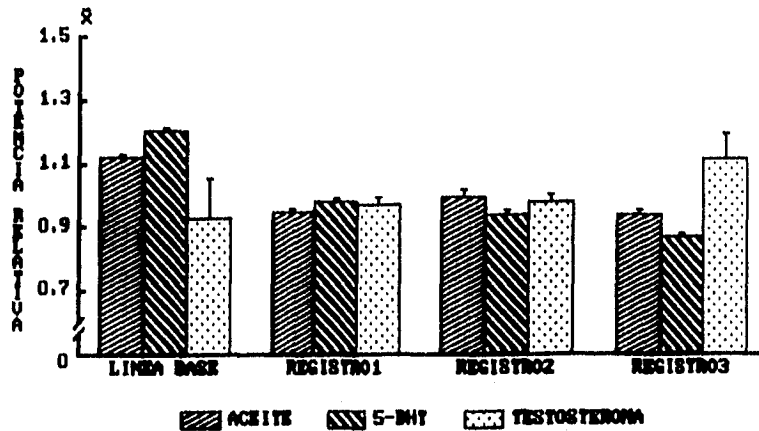


Fig. 12 Media y error Std. de la razón de la Potencia Relativa del grupo de machos Interacción por días de registro, en la Banda de Delta, la PFR del R3 del grupo de testosterona fue mayor con respecto a los dos grupos de machos.

CORRELACION

Los ANDEVA's de dos factores (Grupos x Días de Tratamiento) mostraron los siguientes resultados:

No se observaron diferencias significativas en el EFECTO DE GRUPO, ni en las interacciones.

EFECTO DIAS DE TRATAMIENTO: se observaron diferencias en las bandas de Theta, Alfa1, Beta1, Beta2 y la banda total (Tabla 6).

-En las bandas de Theta, Alfa1, Beta1, Beta2 y la banda Total la correlación fue mayor en los 3 días de registro con tratamiento

hormonal o vehículo con respecto a la LB (Fig. 13).

TABLA 6. Correlación. Grupo de machos. Resumen del ANDEVA de dos factores (TRATAMIENTO x DIAS) para las bandas Delta (δ), Theta (θ), Alfa1 (α_1), Alfa2 (α_2), Beta1 (β_1), Beta2 (β_2) y la Banda Total (BT), por separado con los valores de Z de Fisher. Las líneas indican valores no significativos.

	TRATAMIENTO A		DIAS DE REGISTRO B		A x B	
	F (2,27)	p	F (3,81)	p	F (6,81)	p
DELTA	----	----	----	----	----	----
THETA	----	----	6.48	0.0008	----	----
ALFA1	----	----	7.74	0.0002	----	----
ALFA2	----	----	----	----	----	----
BETA1	----	----	5.24	0.0027	----	----
BETA2	----	----	3.76	0.013	----	----
TOTAL	----	----	5.65	0.0018	----	----

Resumen de los resultados de los grupos de machos:

El grupo de Testosterona presentó mayor PA en el tercer día de registro en comparación con los otros dos grupos para las bandas de Delta, Beta1, Beta2 y la Banda Total (Tabla 4).

En la PR, solo se obtuvieron diferencias en la banda de Delta: el grupo de DHT y de aceite presentaron menor PR en el R3 que en la LB, en cambio el grupo de Testosterona mostró datos en forma inversa, para ambos parietales (Tabla 5).

La correlación Inter-Parietal en la LB fue menor en comparación con los R1, R2 y R3 en las bandas de Theta, Alfa, Beta1 y la banda Total (Tabla 6).

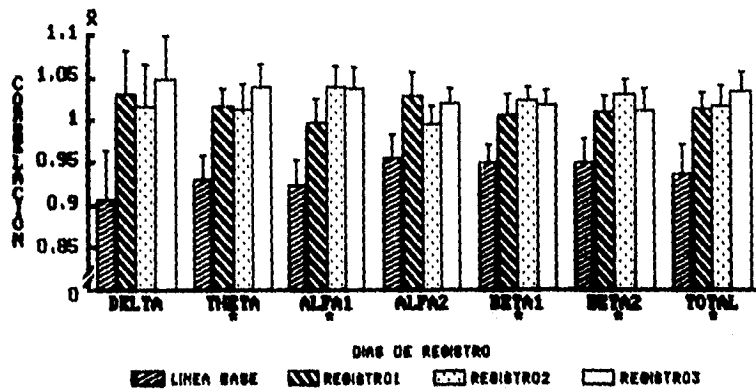


Fig. 13 Media y error Std. de la razón de los valores de Correlación Interparietal. Grupo de machos. Días de Registro. El asterisco (*) debajo del nombre de las bandas representa diferencias significativas entre los días de registro en esa banda.

GRUPO DE HEMBRAS TRATADAS HORMONALMENTE

POTENCIA ABSOLUTA

Los análisis de varianza de 3 factores (Tratamiento [Aceite, Progesterona, Benzoato de estradiol y Valerianato de estradiol] x Días de Registro x Parietales), para cada banda por separado mostraron los siguientes resultados (Tabla 7):

Para este parámetro de actividad EEG solamente se observó un EFECTO DE DIAS DE REGISTRO en la banda de Beta1 en la cual se observó mayor PA en el tercer día de registro con respecto a la línea base (Fig. 14).

TABLA 7. Potencia Absoluta. Grupo de hembras. Resumen del ANDEVA de tres factores (TRATAMIENTO x DIAS x PARIETALES) para las bandas Delta (δ), Theta (θ), Alfa1 (α_1), Alfa2 (α_2), Beta1 (β_1), Beta2 (β_2) y banda Total (BT) por separado con los valores de PA transformados a logaritmos. Las líneas indican valores no significativos.

BANDA	GRUPO		DIAS REGISTRO		PARIETALES		INTERACCION							
	A		B		C		A x B		A x C		B x C		A x B x C	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
δ	(3,36)		(3,108)		(1,36)		(9,108)		(3,36)		(3,108)		(9,108)	
θ
α_1
α_2
β_1	3.86	0.01
β_2
BT

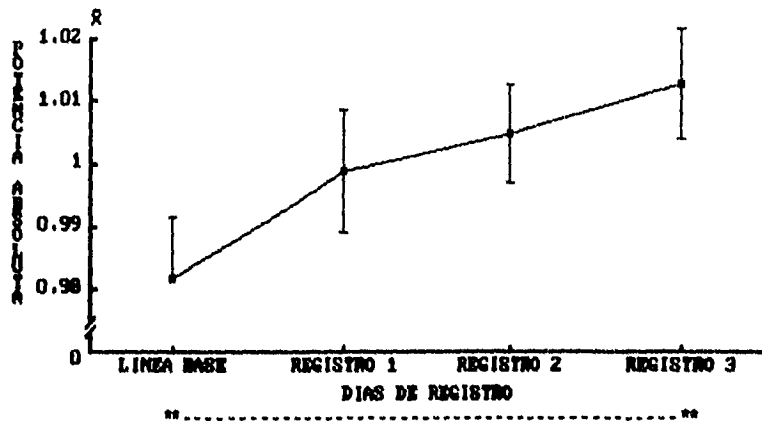


Fig. 14 Medía y error Std. de la razón de los valores de la Potencia Absoluta del grupo de hembras en Beta1. Días de registro. El asterisco (*) debajo del nombre de los días representa diferencias entre ellas.

POTENCIA RELATIVA

Los análisis de varianza mostraron los siguientes resultados (Tabla 8):

EFFECTO DIAS DE REGISTRO. Solamente las bandas de Delta y Beta1 mostraron diferencias significativas. En la Banda de Delta la LB presentó mayor PR con respecto a los tres días de registro: R1, R2 y R3 (Fig. 15a). En cambio en la banda de Beta1 el efecto fue inverso, la LB fue menor con respecto a los tres días de registro con el tratamiento hormonal (Fig. 15b).

No se presentaron diferencias significativas en los efectores GRUPO y PARIETALES, pero hubo interacción en la banda de Beta2 entre los Días de Tratamiento hormonal y Parietales, que indicó mayor PR en R1 en el PI en comparación con la LB y R3 (Fig. 16).

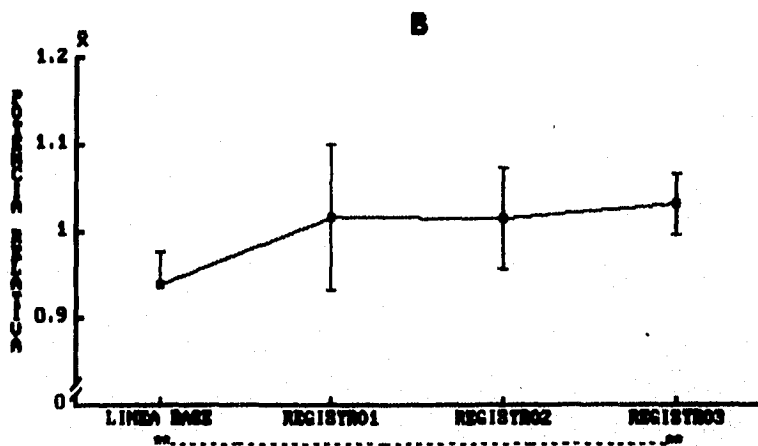
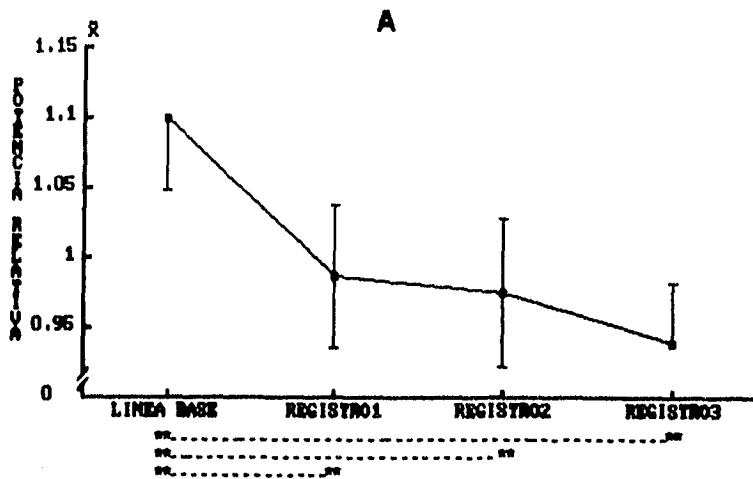


Fig. 15 Media y error Std. de la razón de los valores de la Potencia Relativa del grupo de hembras. Diferencias entre los días de registro. En las bandas de Delta (A) y Beta1 (B), los asteriscos interconectados con las líneas indican los días que fueron significativos entre sí (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

TABLA 8. Potencia Relativa. Grupo de hembras. Resumen del ANDEVA de tres factores (TRATAMIENTO x DIAS x PARIETALES) para las bandas Delta (δ), Theta (θ), Alfa1 (α_1), Alfa2 (α_2), Beta1 (β_1) y Beta2 (β_2) por separado con los valores de PR transformados a logaritmos. Las líneas indican valores no significativos.

BANDAS	TRATAMIENTO		DIAS		PARIETALES		INTERACCION									
	A	B	C	A x B	A x C	B x C	A x B x C	A x B		A x C		B x C		A x B x C		
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
	(3,36)		(3,108)		(1,36)		(9,108)		(3,36)		(3,108)		(9,108)			
δ	4.36	0.006
θ
α_1
α_2
β_1	2.83	0.04
β_2	3.90	0.01

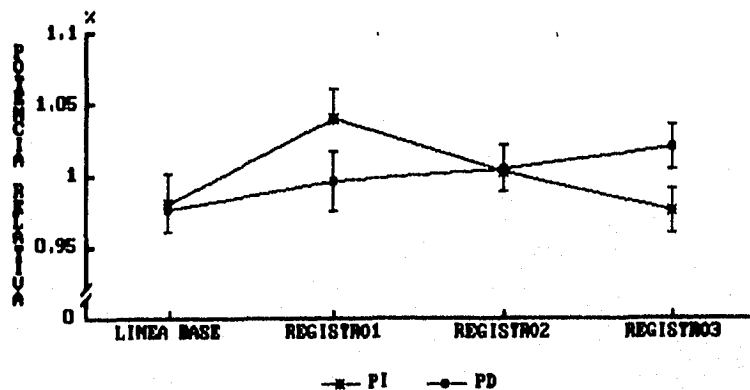


Fig. 16 Media y error Std. de la razón de los valores de la Potencia Relativa del grupo de hembras. Interacción de las diferencias entre parietales y días de registro. La PR de la Banda de Beta2 fue mayor la R1 para el Parietal izquierdo (PI) con respecto a la LB y R3. No hay diferencias en el Parietal Derecho (PD).

CORRELACION

Los ANDEVA's de dos factores (Grupo de hembras con restitución hormonal x Días de Registro) para cada banda por separado, no mostraron diferencias significativas aunque se observó una tendencia a aumentar en R2 y R3 en todas las bandas (Fig. 17).

Resumen de los resultados de los grupos de hembras:

En general no se observan efectos significativos en las bandas; sólo se observó en la PA de la banda de Beta1 mayor PA en el R3 con respecto a la LB.

La PR en la banda de Delta fue mayor en la LB con respecto a los tres días de registro y ocurrió en forma inversa para la banda de Beta1. Además se observó que el Parietal Izquierdo presentó mayor PR el primer día de registro con el tratamiento hormonal con respecto a la LB y al tercer día de registro en la banda de Beta2.

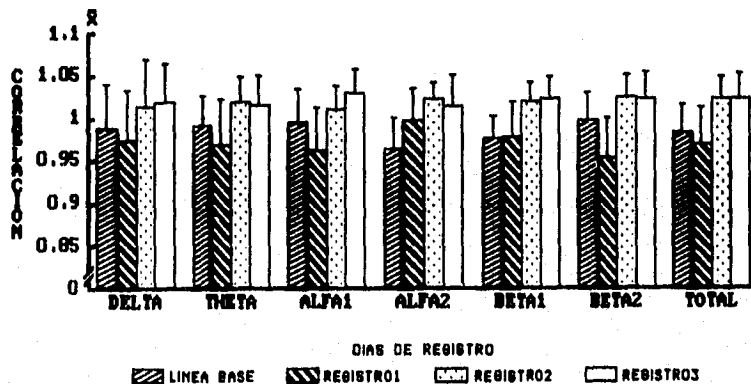


Fig. 17 Media y error Std. de la razón de los valores de la Correlación InterParietal del grupo de hembras. La correlación tiende a aumentar conforme pasan los días de registro sin importar el tratamiento hormonal, para todas las bandas.

Cuadro 2. RESUMEN DE RESULTADOS DE LOS GRUPOS DE RATAS GONADECTOMIZADAS (DURANTE LA LINEA BASE (LB)).

	PA	PR	rP
LB	SEXO: ♀ > PA ♂: δ, θ, α2 y BT.	SEXO: no hubo diferencias significativas.	SEXO: no hubo diferencias significativas.
	DIAS: LB2 > PA LB1: θ, α2.	DIAS: no hubo diferencias significativas.	DIAS: LB1 > rP LB2: δ LB1 < rP LB2: α2
	PARIETALES: PD > PA PI: δ	PARIETALES: PI > PR PD α2, β2.	INTERACCIONES:
	INTERACCIONES:	INTERACCIONES:	SEXO x DIAS:
	DIAS x PARIETALES: PD LB1 < PA PD LB2: β2	SEXO x PARIETALES: ♀ > PR PI ♂: δ	♀ > rP ♂ en LB2: δ LB1 > rP LB2 en ♂:
	PD LB2 > PA PI LB2:	PI < PR PD ♂:	LB1 < rP LB2 en ♂: β1
	SEXO x DIAS x PARIETALES: ♀ > PA ♂ PI y PD ambos días: δ	♀ < PR PI ♂: PI < PR PD ♀: α1 PI > PR PD ♂:	♀ > rP ♂ en LB2: θT LB1 > rP LB2 en ♂:
		DIAS x PARIETALES: PI > PR PD en LB2: δ	

Cuadro 3. RESUMEN DE RESULTADOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL.

		PA	PR	rP
RESTITUCION HORMONAL	MACHOS	<p>TRATAMIENTO: no hubo diferencias significativas.</p> <p>REGISTROS: LB < PA R1, R2 y R3: 0 LB < PA R3: a1, a2, B1 y B2 LB < PA R2 y R3: BT</p>	<p>GRUPOS: no hubo diferencias significativas</p> <p>TRATAMIENTO: no hubo diferencias significativas.</p>	<p>GRUPOS: no hubo diferencias significativas</p> <p>TRATAMIENTO: LB > rP R1, R2 y R3 en 0, a1, B1 y BT. R1 > rP LB en a2. R2 > rP LB en B2.</p>
		<p>PARIETALES: no hubo diferencias significativas.</p> <p>INTERACCIONES:</p> <p>TRATAMIENTO x REGISTROS: R3 > PA LB, R1 y R2: para δ, B1, B2 y BT. en el grupo con Testosterona. R3 Test > PA LB: δ, B1, B2 y BT. R1: δ, B1, B2 y BT. R2: δ y BT del grupo de Aceite R3 Test > PA LB: B1, B2 y BT R1: δ, B1, B2 y BT R2: δ, B1, B2 y BT R3: BT del grupo de 5α-DHT LB Acei < PA R2: B1 R3: B1 y B2 del grupo de Aceite</p>	<p>PARIETALES: no hubo diferencias significativas.</p> <p>INTERACCIONES:</p> <p>GRUPOS x TRATAMIENTO x PARIETALES: EN LA BANDA DE DELTA DHT y Aceite PR LB > R3 PI Test PR > Aceite y DHT en R3 PD Test PR > Aceite y DHT en R3</p>	<p>INTERACCIONES: no hubo diferencias significativas.</p>

Cuadro 3. RESUMEN DE RESULTADOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL.
Continuación.

		PA	PR	RP
RESTITUCION HORMONAL	HEMBRAS	GRUPOS: no hubo diferencias significativas.	GRUPOS: no hubo diferencias significativas.	GRUPOS: no hubo diferencias significativas.
		TRATAMIENTO: R3 > PA LB en B1	TRATAMIENTO: LB > PR R1,R2 y R3 en δ LB < PR R1,R2 y R3 en B1	TRATAMIENTO: no hubo diferencias significativas.
		PARIETALES: no hubo diferencias significativas.	PARIETALES: no hubo diferencias significativas.	PARIETALES: no hubo diferencias significativas.
		INTERACCIONES: no hubo diferencias significativas.	INTERACCIONES: <u>DIAS DE REGISTRO x PARIETALES</u> P1 de R1 > PR LB y R3 en B2	INTERACCIONES: no hubo diferencias significativas.

VI. DISCUSION Y CONCLUSIONES

DIFERENCIAS SEXUALES EN RATAS GONAECTOMIZADAS.

Los resultados observados en las ratas gonadectomizadas, muestran que la acción activadora de las hormonas sexuales en la rata adulta, es necesaria para que se mantengan las diferencias que se han observado en el EEG de las ratas intactas.

En los animales gonadectomizados se suprimieron las diferencias sexuales en la CInterP, en la potencia relativa de Theta y Delta, y se alteró la asimetría interparietal.

En estudios previos con ratas intactas y en ratas tratadas con aceite en la etapa prenatal, se han observado diferencias sexuales en la CInterP y en la Potencia Relativa de Theta y Delta. La CInterP de las bandas de Delta, Theta, Alfa1 y la Banda Total: es mayor en los machos que en las hembras (Juárez y Corsi-Cabrera, 1995; Juárez y cols. 1995). Con la gonadectomía a los 80 días de edad, desaparecen dichas diferencias sexuales.

Aunque la Potencia Absoluta de las hembras y machos intactos es igual, la Potencia Relativa indica que la proporción de cada banda sí es diferente en cada sexo. Las hembras tienen significativamente mayor Potencia Relativa de Delta y de Beta2 y menor Potencia Relativa de Theta, y por lo tanto los machos mayor Potencia Relativa de Theta y menor de Delta y de Beta2 (Juárez y Corsi-Cabrera, 1995; Juárez y cols. 1995). Estas diferencias sexuales desaparecen también en las ratas gonadectomizadas.

Otro de los parámetros electroencefalográficos que muestran

dimorfismo sexual en ratas intactas es la asimetría hemisférica. Aunque tradicionalmente se considera que la especialización hemisférica se observa sobre todo en humanos, existen numerosas evidencias experimentales que sustentan la existencia de diferenciación hemisférica en varias especies animales, Kimura (1987) describe que el hipotálamo derecho parece ser más importante en el control de la conducta sexual masculina y el hipotálamo izquierdo en el control de la conducta sexual en la hembra. También se ha observado asimetría en el grosor de la corteza cerebral en la rata a los 90 días de edad, siendo en el macho de mayor grosor en el hemisferio derecho que en el izquierdo a diferencia de la hembra (Diamond, 1982).

En las ratas intactas se ha observado asimetría en el grado de activación electroencefalográfica. El parietal derecho parece tener mayor grado de activación que el izquierdo, con mayor Potencia absoluta de Alfa1, Alfa2, Beta1 y Beta2 y la asimetría es más notoria en los machos (Corsi-Cabrera y cols. 1992; Juárez y Corsi-Cabrera, 1995).

En el caso de las ratas gonadectomizadas no se observaron diferencias en la Potencia Absoluta entre ambos parietales. Además de la supresión de la asimetría interparietal en las ratas gonadectomizadas, la Potencia Relativa mostró una inversión del patrón de asimetría de Beta2 en ambos sexos y una inversión del patrón de asimetría de Alfa1 en los machos. Las hembras gonadectomizadas en cambio, conservaron el mismo patrón de asimetría para la banda de Alfa1 que las ratas intactas.

La actividad Theta en la rata indica actividad de origen hipocámpal (Green y Arduini, 1954; Robinson y cols., 1980;

Sainsbury y Montoya, 1984). La actividad lenta del EEG en el rango de Delta y de las frecuencias rápidas en el rango de Beta puede ser considerada de origen cortical y puede ser reflejo de la desactivación y activación cortical respectivamente (Steriade y cols., 1993; 1996). La actividad Theta en roedores cubre un espectro entre 5 a 12 Hz y debido a las características anatómicas del hipocampo y de la corteza posterior en la rata, la actividad Theta registrada sobre la superficie de la corteza posterior puede reflejar por la conducción en volumen a la actividad originada por el hipocampo (Bland y Wishaw, 1976; Petsche y Stumpf, 1960).

También se sabe que la CInterP oscila significativamente en las hembras en función del ciclo estral (Corsi-Cabrera y cols., 1992). En las hembras gonadectomizadas desaparecieron estas oscilaciones y el grado de CInterP es estable a lo largo de los días. Esto apoya que las oscilaciones del EEG en el ciclo estral se deben a la influencia activadora de los esteroides.

El tratamiento hormonal en los machos elevó los niveles de CInterP de las bandas de Theta, Alfa1, Beta1, Beta2 y la Banda Total, sin embargo la inyección de aceite también produjo un aumento en la CInterP. El aumento de CInterP con los días de registro podría estar asociado a un fenómeno de habituación a la situación experimental. Se sabe que la adaptación produce una reducción en la actividad motora de la rata y se ha descrito que cuando la rata permanece inmóvil aumenta la CInterP significativamente en comparación con conductas que implican movimiento (Juárez y cols., 1995b).

Por otro lado, la ausencia de las hormonas sexuales indujo diferencias sexuales ausentes en ratas intactas:

En el presente estudio se observaron diferencias sexuales en ratas adultas gonadectomizadas, en la Potencia Absoluta de las bandas de Delta, Theta, Alfa2 y la Banda Total, observándose mayor Potencia Absoluta en las hembras en comparación con los machos. Las ratas intactas no presentan diferencias sexuales en la Potencia Absoluta. Esta inducción de diferencias sexuales con la gonadectomía, podría deberse a un decremento de la Potencia Absoluta en los machos gonadectomizados ya que hay por una parte, estudios realizados en ratas con tratamiento prenatal con testosterona que demuestran que con dicho tratamiento aumenta la Potencia Absoluta (Juárez y cols., 1995) y por otro, si consideramos los valores de Potencia Absoluta reportados por Juárez y cols. (1995), encontramos que las hembras del presente trabajo tienen valores semejantes a los reportados por estos autores, en cambio los machos gonadectomizados presentan valores inferiores. Además el tratamiento con testosterona aumentó significativamente la Potencia Absoluta de la Banda Total y de la banda de Delta en los machos. En resumen, estos datos sugieren que la gonadectomía afecta la Potencia Absoluta de los machos, pero no de las hembras.

Esto quiere decir que, la falta de la acción activadora de las hormonas sexuales es necesaria para mantenerse el patrón de asimetría interparietal con mayor activación del parietal derecho. En el caso de la activación cortical, la acción activadora de las hormonas es necesario para ambos sexos;

mientras que en el caso de la acción hipocámpica la acción de las hormonas es necesaria solamente en los machos.

Estudios previos ya mencionados han mostrado que algunas de estas diferencias sexuales mencionadas en la CInterP, la Potencia Relativa de Theta y de Delta, dependen de la acción organizadora de las hormonas sexuales durante el periodo crítico prenatal. Los resultados de este trabajo, muestran que, además del efecto organizador es necesario el efecto activador de las hormonas y que el efecto organizador por sí solo no es suficiente. Faltaría por demostrar si el efecto activador es capaz de inducir dichas diferencias sexuales cuando la acción organizadora es afectada.

La ausencia de la influencia activadora de las hormonas sexuales induce además diferencias sexuales en la Potencia Absoluta inexistentes en animales intactos.

EFEECTO DE LA ADMINISTRACION DE LAS HORMONAS SEXUALES

La administración de testosterona en el macho gonadectomizado indujo un aumento significativo de la Potencia Absoluta de las Banda Total y de Delta; un aumento de la Potencia Relativa en la banda Delta y una inversión de la asimetría InterP con mayor Potencia Absoluta de Delta y Alfa en el parietal Izquierdo.

El efecto de la Testosterona sobre la Potencia Absoluta total coincide con el efecto de la administración prenatal de testosterona que provoca un aumento de la Potencia Absoluta de todas las bandas. La ausencia de efectos de la 5α -DHT sobre la Potencia Absoluta en el macho coincide también con la ausencia de

efectos del acetato de ciproterona administrado prenatalmente que no provoca cambios en la Potencia Absoluta del macho (Juárez, 1994). Ambos resultados en conjunto parecen corroborar que tanto el efecto organizador como el activador de la testosterona provoca un aumento de la Potencia Absoluta y que éste se debe más probablemente a la acción estrogénica producto del metabolismo de la Testosterona, pues ni el bloqueo prenatal de la 5α -DHT, ni la propia 5α -DHT después de la gonadectomía modifica la Potencia Absoluta.

La administración de Progesterona, Benzoato de Estradiol y Valerianato de Estradiol por separado a las hembras no produjo casi ningún efecto significativo sobre ningún parámetro electroencefalográfico. Solamente el Valerianato de Estradiol parece tener efecto sobre la Potencia Relativa incrementando la Potencia Relativa de Beta1, sin embargo, este efecto no mostró interacción con los días de tratamiento, por lo que es difícil atribuirlo a un efecto claro de la hormona. Lo más que se puede decir es que probablemente tenga una influencia activadora que concuerde con el efecto de las estrógenos sobre la excitabilidad cerebral (Klaiber y cols., 1972).

La ausencia de efectos de las hormonas contrasta con los cambios del EEG observados durante el ciclo estral y menstrual en los que se observa mayor CInterP, en la fase periovulatoria (Solís, y cols., 1994; Beckers y cols., 1982). Contrasta también con los efectos reportados en la literatura sobre la acción de la progesterona en relación a que se acopla con el receptor complejo a GABA y potencializa el efecto inhibitor del GABA y de otros ansiolíticos y que se ve reflejado en la respuesta del sujeto

(Fernández-Guasti y Picazo, 1992; Beyer y González-Mariscal, 1991). Y sobre la acción de los estrógenos que tienen un efecto contrario ya que se ha reportado que incrementa la excitabilidad cerebral, las descargas epilépticas, etc. (Alcaraz y cols., 1969; Faure y Vincent, 1971).

Esta ausencia de efectos podría deberse a varios factores: uno podría ser que la correlación electroencefalográfica de las hembras y las fluctuaciones con el ciclo estral dependen de la acción conjunta de los estrógenos y la progesterona y en cambio el efecto aislado de cada una de las hormonas es insuficiente. Se conoce que los receptores corticales en los lóbulos frontales a progesterona son más numerosos en las hembras que en los machos (Rainbow y cols., 1982), y que su número aumenta en otras partes del SNC si se administran previamente estrógenos. Además que al administrar estrógenos se puede provocar en forma indirecta o directa una producción de progesterona que se ha visto que puede restablecer la conducta sexual (McEwen, 1981). Otra posible explicación podría ser que la dosis empleada no haya sido suficiente o bien que el tiempo transcurrido entre la inyección de Progesterona y el registro de la actividad cerebral haya sido demasiado largo (24 h), ya que se sabe que la progesterona tiene un efecto hipnótico a las 12 horas y se desconoce si este efecto tenga una mayor duración (Lancel y cols., 1996) o bien que aún cuando las hormonas tengan un efecto de corto plazo sobre las estructuras relacionadas directamente con la conducta sexual, la cual se restablece aproximadamente entre 18 y 24 horas, su efecto sobre otras estructuras del SNC no directamente relacionadas con la conducta reproductiva podría requerir un

tiempo más largo.

Por otro lado se sabe que el efecto de la progesterona sobre el receptor de GABA-a se debe principalmente a alguno de sus metabolitos 3α -hidroxi- 5α -pregnalona-20ona (3α -OH-DHP) (Majewska, 1987; Fernández-Guasti y Picazo, 1992) mientras que los metabolitos 17-hidroxiprogesterona y pregnanodiol parecen no tener efecto y en el estudio presente no hay elementos que permitan conocer los cambios metabólicos que sufrió la progesterona; por lo tanto cabe la probabilidad que en ratas gonadectomizadas la progesterona se metabolice a metabolitos inactivos desde este punto de vista.

Los efectos encontrados con la gonadectomía y con la administración hormonal sobre la actividad eléctrica cerebral, confirman la existencia de diferencias sexuales en la rata y demuestran que estas diferencias pueden ser moduladas por la acción activadora de las hormonas sexuales. El hecho de que dichos efectos se reflejan en la actividad eléctrica cortical sugiere que la acción activadora además de la organizadora de las hormonas afecta la organización funcional de la corteza parietal de una manera global.

Además esta investigación permitirá hacernos más preguntas a resolver y así ampliar las investigaciones al respecto, y poder encontrar con la ayuda de otras herramientas de mayor exactitud, cuales son las hormonas que se ven más involucradas en la actividad eléctrica cortical de la rata.

VII. BIBLIOGRAFIA

- Alcaraz, M., Guzmán-Flores, C., Salas, M. and Beyer, C. (1969). Effect estrogen on the responsivity of hypothalamic and mencephalic neurons in the females cat. *Brain Res.*, 15: 439-446.
- Bland, B. H. y Whishaw, I.O. (1976). Generators and topography of hippocampal theta (RSA) in the anesthetized and freely moving rat. *Brain Res.* 118: 259-280.
- Biegon, A., Fischette, C.G., Rainbow, T.C. y McEwen, B.C. (1982). Serotonin receptor modulation by estrogen in discrete brain nuclei. *Neuroendocrinology.* 35: 287-291.
- Becker, D., Creutzfeldt, O.D., Schwibbe, M. y Wuttke, W. (1982) Changes in physiological, EEG and psychological parameters in women during the spontaneous menstrual cycle and following oral contraceptives. *Psychoneuroendocrinology.* 7(1) 75-90.
- Beyer, C. y González-Mariscal, G. (1991) Effects of progesterone and natural progestins in brain. En Negro-Vilar, A. y Pérez-Palacios, G. *Reproduction, Growth and Development*, Raven Press, New York, pp 199-208.
- Bohinski, R. C. (1978). *Bioquímica*. México: Fondo Educativo Interamericano. pp. 283-285 y 478-508.
- Clemens, L.G., Gladue, B.A. and Coniglio, L.P. (1978) Prenatal endogenous androgenic influences on masculine sexual behavior and genital morphology in male and female rats. *Horm. Behav.* 10: 40-53.
- Corsi-Cabrera, M., González-Rudo, R. y Molina, E. (1988). Correlación interhemisférica y acoplamiento temporal de la actividad eléctrica durante la vigilia y el sueño en la rata. *Revista Mexicana de Psicología.* 5(1), 15-21.
- Corsi-Cabrera, M., Juárez, J., Ponce de León, M., Ramos, J. and Velázquez P.N. (1992). EEG activity during estral cycle in the rat. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology.* 83, 265-269.
- Corsi-Cabrera, M., Ponce de León, M., Juárez, J. and Ramos, J. (1994). Effects of paradoxical sleep deprivation and stress on the waking EEG of the rat. *Physiol. Behav.* 55(6): 1021-1027.
- Chhina, G.S., Chakrabarty, A.S., Kaur, K. y Anand, B.K. (1974). Electroencephalographic responses produced by genital stimulation and hormone administration in sexually immature rhesus monkeys. In *Sexual hormones: Influences on the Electrophysiology of the Brain*. Alcaraz, M. y cols., MSS Information Corporation, New

York, pp. 10-17.

Diamond, M.C.; Dowling, G.A.; Johnson, R.E. (1982). Morphologic cerebral cortical asymmetry in male and female rats. *Exp. Neurol.* 71: 261-268.

Diamond, M.C.; Murphy, Jr., G.M.; Akiyama, K.; Johnson, R.E. (1982). Morphologic hippocampal asymmetry in male and female rats. *Exp. Neurol.* 76: 553-565.

Ehrhardt, A.A. y Meyer-Bahlburg, H.F.L. (1981). Effects of prenatal sex hormones on gender-related behavior. *Science.* 211(20), 1312-1318.

Erickson, G.F. (1978) Normal ovarian function. *Clin. Obst. Gynecol.* 21: 31-52.

Faure, J. and Vicent, J. D. (1971): In *Steroid hormones and Brain function.* Edited by C.H. Sawyer and R. A. Gorski, pp. 113-119. University of California Press.

Fitch, R. H., Cowell, P. E., Schrott, L. M. and Denenberg, V. H. (1991). Corpus callosum: ovarian hormones and feminization. *Brain Research.* 542:313-317.

Fink, M. Irwin, P. and Sannita, W. (1977) *Neuropsychobiology*, En Itil, T.M. y Herzmann, W. M. (1982). Efectos hormonales sobre el electroencefalograma humano analizado por ordenador. En Morris, A. L., DiMascio, A. y Killam, K.F. (Eds). *Psicofarmacología a los treinta años de progreso.* España: Espaxs. 821-839pp.

Fisch, B.J. (1991) *Spehlmann's EEG Primer.* New York: 634pp.

Fernández-Guasti, A, y Picazo, O. (1992) Changes in burying behavior during the estrous cycle: effects of estrogen and progesterone. *Psychoneuroendocrinol.* 17: 681-689.

Green, J.D. and Arduini, A.A. (1954). Hippocampal electrical activity in arousal. *J. Neurophysiol.* 17: 533-557.

González-Melo, J. y Del Sol, J. R. (1988). *Obstetricia.* Barcelona, España: Salvat. pp. 35-45.

Gorski, R. A., Gordon, J. H., Shryne, J. E. and Southam, A. M. (1978). Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Research.* 148:333-346.

Goodman, G.A., L.S. Goodman, T.W. Rall y F. Murad (1988). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, 1366-1383.

Goth, A. (1979). *Farmacología Médica, principios y conceptos.* New York: Mosby Company, p.p. 512-527.

- Goy, R. W. y Bruce S. (1980). Sexual differentiation of the brain. Cambridge, England: Mc.Ewen, págs. 13-55.
- Griffin, J.E., Leshin, M. and Wilson, J.D. (1982) Androgen resistance syndromes. *Am. J. Physiol.* 243:81-87.
- Griffin, J.E. and Wilson, J.D. (1980) The syndromes of androgen resistance. En Goodman, G.A., L.S. Goodman, T.W. Rall y F. Murad (1988). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, 1366-1383.
- Grindel, O. M. (1982). Optimal level of EEG coherence and its role of the state of human brain functions. *Neurosci. Behav. Physiol.*, 12(3): 199-206.
- Grodsky, G.M. (1984). Características Generales de las hormonas. En J.W. Harper. *Bioquímica*. México: Manual Moderno, cap. 13.
- Grodsky, G.M. (1984). Química y funciones de las hormonas: II Suprarrenales y gónadas. En J.W. Harper. *Bioquímica*. México: Manual Moderno, cap. 15.
- Guilford, J.P. y Fruchter, B. (1984). *Estadística aplicada a la Psicología y a la Educación*. México: McGraw-Hill, 497 pp.
- Guyton, A.C. (1989). *Tratado de Fisiología Médica*. México: McGraw-Hill, 560-566 pp.
- Harmony, T., Genter, G. y Fleming, N. (1973). Coincidence correlation coefficient and signal energy ratio of the ongoing EEG activity I. Normative data. *Brain Res.*, 61: 133-140.
- Harrison, N.L., Majewska, M.D., Harrington, J.W. and Barker, J.L. (1987) Structure-activity relationships for steroid interaction with the γ -aminobutyric acid receptor complex. *J. Pharmacology and experimental therapeutics*. 241(1):346-353.
- Hector, M.L. (1980) *EEG Recording*. USA: Butterworth & Co., 168pp.
- Heuser, G., Ling, G.M. and Kluver, M. (1967). Sleep induction by progesterone in the pre-optic area in cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 22:122-127.
- Hoepfner, B.A. and Ward, I.L. (1988) Prenatal and neonatal androgen exposure interact to affect sexual differentiation in female rats. *Behav. Neurosc.* 102(1): 61-65.
- Hutchison, J.B. y Steimer, Th. (1984). Androgen Metabolism in the Brain: Behavioural Correlates. U.S.A. *Progress in Research*. 61. 23-51.
- Itil, T.M., Cora, R. Akpınar, S., Herrmann, W. M. and Patterson, C.D. (1974). *Curr. Ther. Res.* 16:11, 1147-1170.

- Itil, T.M., Patterson, C.D., Polvan, N., Bigelow, A. and Bergey, B. (1975). *Dis. Ner. Syst.*, 36:529-536.
- Itil, T.M. y Herrmann, W. M. (1982). Efectos hormonales sobre el electroencefalograma humano analizado por ordenador. En Morris, A. L., DiMascio, A. y Killam, K.F. (Eds). *Psicofarmacología a los treinta años de progreso*. España: Espaxs. 821-839pp.
- John, E.R. (1987). Evaluación neurométrica de las disfunciones cognitivas. En T.Harmony y V.M. Alcaraz (Eds). *Daño cerebral*. México:Trillas, 180-234.
- Juárez, J. (1994). Efecto del tratamiento prenatal con andrógenos y antiandrógenos sobre la actividad EEG de ratas machos y hembras. Tesis Doctorado, Fac. de medicina, UNAM.
- Juárez, J. and Corsi-Carera, M. (1995). Sex Differences in Interhemispheric Correlation and spectral power of EEG activity. *Brain Research Bulletin*. 38(2): 149-151.
- Juárez, J., Corsi-Carera, M. and del Río-Portilla I. (1995). Effects of prenatal testosterone treatment on sex differences in the EEG activity of the rat. *Brain Research*. 694: 21-28.
- Juárez, J., del Río-Portilla I. y Corsi-Carera, M. (1995b). Cambios en la correlación interhemisférica de la actividad EEG dependiente de conductas socialmente dirigidas y en aislamiento. Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Querétaro, Qro.
- Kawakami, M. and Sawyer, Ch. H. (1959). Neuroendocrine correlates of changes in brain activity thresholds by sex steroids and pituitary hormones. *Endocrinology*. 65: 652-668.
- Kimura, D. (1987). Are men's and women's brains really different? *Canadian Psychol.* 28(2): 133-147.
- Klaiber, E. L., Broverman, D.M., Vogel, W., Kobayashi, Y. and Moriarty, D. (1972). Effects of estrogen therapy on plasma MAO activity and EEG driving responses of depressed women. *Amer. J. Psychiat.* 128(12): 1492-1498.
- Komisaruk, B. R., McDonald, P.G., Whitmoyer, D.I. and Sawyer, Ch.H. (1967). Effects of progesterone and sensory stimulation on EEG and neuronal activity in the rat. *Exp. Neurol.*, 19:494-507.
- Kubli, C. (1993). Acción Neuromoduladora de las hormonas esteroides. En Zárate T., A., C. E. Morán V., A. Feria V., C. Kubli G. *Fundamentos de Neuroendocrinología*. Biblioteca de la Salud. Secretaría de Salud y Fondo de Cultura Económica. México.
- Lancel, M., Faulhaber, J., Holsboer, F. and Rupperecht, R. (1996) The dose-dependent effects of progesterone on sleep and the brain levels of allopregnanolone in rats. *J. Sleep Res.* 5: 117.

- Landgren, S., Backstrom, T. and Kalistratov, G. (1978). The effect of progesterone on the spontaneous interictal spike evoked by the application of penicillin to the cat's cerebral cortex. *J. Neurol. Sci.* 36:119-133.
- Liao, SD. and Fang, S. (1969). Receptor-proteins for androgens and the mode of action of androgens on gene transcription in ventral prostate. En Goodman, G.A., L.S. Goodman, T.W. Rall y F. Murad (1988). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, 1340-1365.
- Lincoln, D.W. (1967) Unit activity in the hypothalamus, septum and preoptic area of the rat: characteristics of spontaneous activity and the effects of oestrogen. *J. Endocr.* 37: 177-189.
- MacLusky, N. J. and Naftolin, F. (1981). Sexual differentiation of the central nervous system. *Science.* 211:1294-1302.
- Majewska, M.D. Harrison, N.L., Schwartz R.D. Barker, J.L. and Paul, S.M. (1986) Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science (Wash. DC)* 233: 1004-1007.
- Majewska, M.D. (1987) Steroids and Brain Activity. *Biochemical Pharmacology.* 36(22): 3781-3788.
- McEwen, B. S. (1981) Neuronal Gonadal Steroid actions. *Science.* 211, 20 march.
- McEwen, B. S. and Parsons, B. (1982) Gonadal Steroid action on the Brain: Neurochemistry and Neuropharmacology. *Ann. Rev. Pharmacol Topxical.* 22: 555-598.
- Miller, L.H., Kastin, A.J., Sandman, C. A., Fink, M. and Van Voen, W. J. (1974). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2:663-668.
- Morris, A. L., DiMascio, A. y Killam, K.F. (Eds). *Psicofarmacología a los treinta años de progreso*. España: Espaxs. 821-839pp.
- Murad, F. y R.C. Haynes. Estrógenos y Progestágenos. En Goodman, G.A., L.S. Goodman, T.W. Rall y F. Murad (1988). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, 1340-1383.
- Naftolin, F. and Tolis, G. (1978) Neuroendocrine regulation of the menstrual cycle. *Clin. Obstet. Gynecol.* 21: 17-29.
- Netter, F.H. (1990). *Sistema Nervioso*. México: Salvat. Colección Ciba de Ilustraciones Médicas. Tomo I,1, págs. 129-148.
- Petsche, H. and Stumpf, C. (1960). Topographic and topography study of origin and spread of the regular synchronized arousal pattern in the rabbit. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 12: 589-600.

Ramirez, D., Komisaruk, B.R., Whitmoyer, D.I. and Sawyer, Ch. H. (1967). Effects of hormones and vaginal stimulation on the EEG and hypothalamic units in rat. *Am. J. Physiol.* 212:1376-1384.

Rainbow, T.C., Parsons, B. and McEwen, B.S. (1982) Sex differences in rat brain oestrogen and progesterin receptors. *Nature.* 300(16 december) 648-649.

Robinson, T.E. Becker, J.B. and Ramirez, V.D. (1980). Sex differences in amphetamine-elicited rotational behavior and lateralization of striatal dopamine in rats. *Brain Res. Bull.* 5: 539-545.

Rose, R. (1982). En Goodman, G.A., L.S. Goodman, T.W. Rall y F. Murad (1988). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, 1366-1383.

Rosenzweig, M.R. y Leiman, A. (1992) *Psicología Fisiológica.* México, McGraw-Hill, 429 pp.

Sainsbury, R.S. and Montoya, C.P. (1984). The relationship between type 2 theta and behavior. *Physiol. Behav.* 33:621-626.

Selye, H. (1942). Correlation between the chemical structure and the pharmacological actions of the steroids. *Endocrinology.* 30:437-453.

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

Siiteri, P. K. Febres, F. Clemens, L.E., Chang, R.J., Gondos, B. and Stites. (1977) En Goodman, G.A., L.S. Goodman, T.W. Rall y F. Murad (1988). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, 1340-1365.

Simon, O. (1983) *Electroencefalografía: Introducción y Atlas.* España: Salvat Editores, 289 pp.

Solis, O. S., J. Ramos, C. Arce, M.A. Guevara and M. Corsi-Cabrera. (1994). EEG oscillations during menstrual cycle. *Intern. J. Neuroscience.* 76: 279-292.

Stenn, P. G., Klaiber, E.L. Vogel, W. and Broverman, D.M. (1972). Testosterone effects upon photic stimulation of the electroencephalogram (EEG) and mental performance of humans. *Percept. Mot. Skills.* 34: 371-378.

Steriade, M., Nuñez, A. y Amzica, F. (1993). A novel slow (>1Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J. Neurosci.* 13: 3252-3265.

Steriade, M., Amzica, F. y Contreras, D. (1996). Synchronization of (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain

activation. *J. Neurosci.* 16: 392-417.

Stryer, L. (1990) Biosíntesis de membrana y de hormonas esteroideas. En Stryer, L. *Bioquímica* Barcelona, Reverté, S.A. 553-580.

Ugalde, E. (1992). Cambios electroencefalográficos de la vigilia asociados a la privación total de sueño y a su recuperación en la rata. México: Tesis de licenciatura, Fac. de Psicología, UNAM.

Tyner, F.S., Knott, J.R. and Brem Mayer, W. (1983) *Fundamentals of EEG Technology*. Volume 1: Basic concepts and methods. New York: Raven Press, 320pp.

Vanderwolf, C.H. (1992) The electrocorticogram in relation to physiology and behavior: a new analysis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 82: 165-175.

Vogel, W., Broverman, D.M. and Klaiber, E.L. (1971). EEG Responses in regularly menstruating women and in amenorrheic women treated with ovarian hormones. *Science.* 72:388-391.

Ward, I.L. (1972) Female sexual behavior in male rats treated prenatally with an anti-androgen. *Physiol. Behav.* 8: 53-56.

Ward, I.L. and Renz, ff.J. (1972) Consequences of perinatal hormone manipulation on the adult sexual behavior of female rats. *J. Comp. Physiol. Psych.* 78(3) 349-355.

Watson, R.E., Langub, M.C., Engle, M.G. and Maley, B.E. (1995) Estrogen-receptive neurons in the anteroventral periventricular nucleus are synaptic targets of the suprachiasmatic nucleus and perisuprachiasmatic region. *Brain Research.* 689: 254-264.