



COORDINACION DE SERVICIOS  
DOCUMENTALES - BIBLIOTECA

227415



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

---

---

Ciencias Biológicas y de la Salud

"REGULACION FARMACOLOGICA DE LA  
CONDUCTA SEXUAL EN EL  
HAMSTER MACHO  
(*Mesocricetus auratus*)"

T E S I S

Que para obtener el grado de  
DOCTOR EN CIENCIAS BIOLOGICAS  
p r e s e n t a

M. en C. MARCELA ARTEAGA SILVA

TUTOR: DR. JAVIER VELAZQUEZ MOCTEZUMA

MEXICO, D. F.

2002

**"El Doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana esta incluido en el Padrón de Postgrados de Excelencia del CONACYT y además cuenta con apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93"**

IT 1170/02

**El jurado designado por las  
Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud  
de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco aprobó la tesis que presentó**

**Marcela Arteaga Silva**

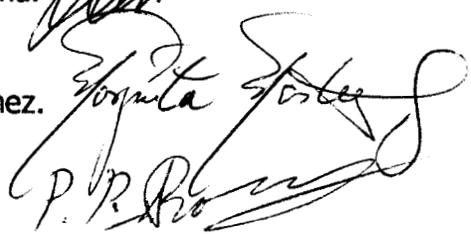
**El día 29 de Abril del año del 2002**

**Comité Tutorial**

**Tutor:** Dr. Javier Velázquez Moctezuma.



**Asesor:** Dra. Margarita Martínez Gómez.



**Asesor:** Dr. Pablo Pacheco Cabrera.



**Sinodal:** Dra. Gabriela Morali de la Brena.



**Sinodal:** Dra. Socorro Retana Márquez.



A

Raúl

Mi compañero, gracias por compartir conmigo todo este tiempo y darme la fortaleza y amor que siempre he sentido.

José Manuel

Mi hijo, gracias por tu amor y gran dulzura, además de la firmeza y paciencia que me has dado.

A mis padres, nuevamente, gracias por que siempre han creído en mí y por su inmenso cariño.

A mis hermanos, cuñadas, sobrinos, abuelitos, primos y tíos por su comprensión.

A mis amigos por su valiosa amistad y ayuda.

A mis alumnas Juanita Motte, Yolanda Márquez y Carmen Chihuahua por su incondicional apoyo.

Doy gracias a Dios por que todos están conmigo en este momento.

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al Dr. Javier Velázquez Moctezuma por la realización de esta tesis.**

**A la Dra. Gabriela Morali de la Brena, por su ayuda y motivación incondicional en mi formación académica, gracias Maestra y amiga.**

**A mis cotutores, los Doctores Margarita Martínez Gómez, Socorro Retana Márquez y Pablo Pacheco Cabrera, por sus acertados comentarios y sugerencias en la realización de esta tesis.**

**A mis compañeros del Laboratorio de Neurociencias del Depto. de Biología de la Reproducción de la UAM.**

**A la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, por la oportunidad de regresar y concluir una etapa más.**

*La gran aventura amorosa con la vida es vivir tan variadamente como sea posible, cuidar nuestra curiosidad como lo haríamos con un vigoroso caballo pura sangre; montarse en él y galopar sobre las redondas y asoleadas colinas todos los días .....Todo empieza como un misterio, y termina como un misterio más.*

*Diane Ackerman*

## Índice

	<b>Pag</b>
<b>Resumen .....</b>	<b>8</b>
<b>Abstrac .....</b>	<b>9</b>
<b>I. Introducción.....</b>	<b>10</b>
<b>I.1. Descripción de la conducta sexual en el hámster macho .....</b>	<b>15</b>
<b>I.2. Regulación neural de la conducta sexual masculina     en el hámster .....</b>	<b>19</b>
<b>I.3. Participación de los sistemas de neurotransmisión en     la conducta sexual.. .....</b>	<b>22</b>
<b>I.4. Vías de neurotransmisión en la expresión de la conducta     sexual masculina en el hámster .....</b>	<b>29</b>
<b>I.4a Distribución de neuronas colinérgicas en el SNC .....</b>	<b>30</b>
<b>I.4b Distribución de neuronas dopaminérgicas en el SNC .....</b>	<b>32</b>
<b>I.4c Distribución de neuronas noradrenérgicas en el SNC .....</b>	<b>34</b>
<b>I.4d Distribución de neuronas serotoninérgicas en el SNC .....</b>	<b>36</b>
<b>II Planteamiento del problema .....</b>	<b>38</b>
<b>III. Hipótesis .....</b>	<b>40</b>
<b>IV. Objetivos .....</b>	<b>41</b>
<b>V. Metodología .....</b>	<b>42</b>
<b>VI. Análisis estadístico .....</b>	<b>46</b>
<b>VII. Resultados .....</b>	<b>47</b>
<b>VIII. Discusión de Resultados .....</b>	<b>79</b>
<b>IX. Conclusiones .....</b>	<b>88</b>
<b>X. Referencias .....</b>	<b>89</b>

## Resumen

La conducta sexual masculina (CSM), en la mayoría de los mamíferos, está regulada por las hormonas gonadales y la participación de diversos sistemas de neurotransmisión. Una serie de evidencias experimentales han permitido establecer que los sistemas noradrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico y colinérgico, juegan un papel importante en el control de la expresión de la CSM. Sin embargo, en el hámster dorado, los estudios acerca de la participación de neurotransmisores centrales sobre la expresión de la CSM son pocos. Por otro lado, durante la cópula el hámster realiza conductas de monta e intromisión que culminan con la eyaculación, de forma similar a lo que ocurre en la rata, con la diferencia de que el hámster despliega una respuesta muy particular, denominada intromisión larga (I). Esta conducta se presenta después de 9 ó 10 eyaculaciones en una cópula *ad lib*. Esta peculiaridad hace que este roedor sea un modelo interesante para evaluar la participación de los neurotransmisores en la regulación de esta conducta y de los demás parámetros de la CSM. En este estudio, se analizó la CSM de hámsters machos sexualmente expertos, bajo diferentes tratamientos: Yohimbina, antagonista del receptor presináptico  $\alpha_2$ -noradrenérgico, 2 mg/Kg, volumen de inyección 100  $\mu$ l, ip. 8OH-DPAT, agente serotoninérgico, que estimula los receptores presinápticos 5-HT<sub>1A</sub>, los cuales producen una inhibición en la liberación del neurotransmisor, 0.0625 mg/Kg, volumen de inyección 100  $\mu$ l, ip. Apomorfina HCl, agonista dopaminérgico de receptores postsinápticos D<sub>2</sub>, 0.025 mg/Kg, volumen de inyección 100  $\mu$ l, ip. Oxotremorina, agonista muscarínico, 0.025, 0.5, 0.1, 0.2 0.4 y 0.8 mg/Kg, volumen de inyección 50  $\mu$ l, ip. Precedida por una inyección del bloqueador escopolamina metil bromuro (Sco-MBr), 2mg/Kg, en 50  $\mu$ l, ip. En el caso de la administración de oxotremorina y 8OH-DPAT se incluyeron otros grupos de hámsters, para registrar actividad locomotora, estos sujetos recibieron las mismas dosis de los fármacos utilizados en las pruebas de CSM. Así como en la rata, la yohimbina, la apomorfina y el 8-OH-DPAT, tuvieron efectos estimuladores sobre la expresión de la conducta copulatoria de los hámsters, aunque estos efectos difirieron en intensidad y características. La administración de yohimbina facilitó la incidencia de las intromisiones largas, además de reducir la latencia de esta conducta y aumentar el número de eyaculaciones antes y después de las intromisiones largas, acelerando la secuencia o curso temporal de la cópula. Por otro lado, la apomorfina indujo un efecto estimulador al reducir la latencia de eyaculación y el intervalo posteyaculatorio. Además impidió la presencia de las intromisiones largas en el 60 % de los sujetos. La oxotremorina administrada en dosis de 0.025 a 0.1 mg/Kg no tuvo efecto sobre los parámetros de la CSM, permaneciendo siempre similares a los del grupo control. Las dosis de 0.2, 0.4 y 0.8 mg/Kg, a diferencia de lo reportado en la rata, inhibieron la CSM. Sin embargo, este efecto se presentó por la disminución en la actividad locomotora mostrada por los hámsters con las dosis de 0.2 a 0.8 mg/Kg. Esto sugiere, que la regulación colinérgica en la expresión de la CSM en el hámster es diferente a la de la rata.

## ABSTRACT

In most mammals, male sexual behavior (MSB) is regulated by gonadal hormones and the participation of various neurotransmission systems. Experimental evidence has allowed to establish that noradrenergic, serotonergic, dopaminergic and cholinergic systems play an important role in the control of male sexual behavior expression. However, studies about the participation of central neurotransmitters over the MSB of the Golden Hámster are few. On the other hand, during copulation the hámster exhibit mount, intromission and ejaculation behaviors similar to those of the rat, with the difference that hámsters display in addition behavioral response, particular to this species, known as long intromission (I<sub>1</sub>). This behavior appears after 9 or 10 ejaculations of the male in ad lib copulation activity. This peculiarity makes this rodent an interesting model to evaluate the neurotransmitters role in the regulation of MSB. In this study, MSB of sexually experienced hámsters was analyzed, under different treatment groups: Yohimbine,  $\alpha_2$ -noradrenergic presynaptic receptor antagonist (2 mg/kg dissolved in 100  $\mu$ l saline solution as vehicle, ip). The next group received 100  $\mu$ l of 8-OH-DPAT, serotonergic agent stimulatory of presynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors which produce an inhibition of the neurotransmitter release (0.0625 mg/kg in 100  $\mu$ l deionized water, ip); Apomorphine HCl, a dopaminergic agonist (0.025 mg/kg in 100  $\mu$ l saline solution, ip); others groups received Oxotremorine, a muscarinic agonist (0.025, 0.5, 0.1, 0.2, 0.4 and 0.8 mg/kg, ip), preceded by an injection of the blocker scopolamine methyl bromide, 2 mg/Kg, both drugs dissolved in 50  $\mu$ l saline solution. In the case of oxotremorine and 8OH-DPAT administration, tests of locomotor behavior were conducted in other subjects, receiving each of the dosages used in MSB tests.

As in rats, the administration of yohimbine, apomorphine and 8-OH-DPAT, had stimulatory effects over the copulatory behavior expression, although the effects differed in their characteristics and intensity. Administration of yohimbine facilitated the incidence of long intromissions, reducing the long intromission latency and keeping unaffected the number of ejaculations. In addition, the number of ejaculations shown after the first long intromission increased. On the other hand, administration of apomorphine induced a mild stimulating effect on ejaculation by decreasing reduction of the ejaculation latency and the postejaculatory interval. As for the long intromissions, apomorphine caused the absence of these behaviors in 60% of the subjects. Oxotremorine in dosages of 0.025 to 0.1 mg/kg did not affect the MSB, remaining always similar to that of the control group. The dosages of 0.2, 0.4 and 0.8 mg/kg, unlike the data reported in rats, an inhibition of the MSB was observed; however, it was noted that the dosages from 0.2 to 0.8 mg/kg decreased the locomotor activity of the hámsters, thus provoking a copulatory inhibition, which suggests that the cholinergic regulation in the MSB expression of the hámster is different.

## **I. Introducción.**

La reproducción es un proceso característico de cada especie animal, la cual, tiene como objeto incrementar la variabilidad genética y crear nuevos individuos a través del intercambio de material genético (Alcock, 1979). Y es el resultado de la interacción compleja de diversos procesos neuroendocrinos, fisiológicos y anatómicos; su realización implica la ejecución de un repertorio conductual complejo característico de cada especie el cual es denominado comportamiento sexual.

El comportamiento sexual resulta de la interacción continua entre el macho y la hembra, y se presenta en secuencias de respuestas ordenadas que varían dependiendo de la especie e involucra actividades de cortejo, apareamiento y conductas posteyaculatorias. El cortejo incluye todas las conductas por medio de las cuales el macho y la hembra se identifican como miembros de una misma especie que se encuentran en condiciones apropiadas para el apareamiento; tales conductas mantienen el interés sexual de ambos y propician la conducta de apareamiento. En los mamíferos el cortejo incluye la realización de conductas específicas como son la emisión de vocalizaciones audibles o ultrasónicas, el olfateo y la exploración anogenital, el acicalamiento dirigido a la pareja y la persecución hacia la hembra por parte del macho. La duración de esta secuencia de respuestas varía dependiendo de la especie, y puede abarcar desde unos cuantos segundos como en los roedores, horas o inclusive varios días como en los delfines (Meisel y Sachs, 1994). Si estas conductas son las adecuadas, entonces se presentará la cópula o apareamiento.

Las conductas de apareamiento en los mamíferos, están representadas por la ejecución de respuestas estereotipadas, cuya secuencia característica es particular a cada especie (Dewsbury, 1979), pero en general involucran la monta del macho sobre la grupa de la hembra, la realización de movimientos pélvicos por parte del macho, la inserción peneana intravaginal y la eyaculación. Dichas respuestas pueden ocurrir en sucesión inmediata dentro de una misma respuesta conductual, sin que ocurran antes otras montas con inserción peneana, como en el conejo, el gato, el perro, los rumiantes y la generalidad de los primates. En la mayoría de los roedores y en algunos primates se pueden presentar conductas de monta sin inserción peneana llamadas montas, conductas de monta con movimientos característicos de la inserción peneana intravaginal, llamadas conductas de intromisión y conductas de monta con movimientos característicos de la inserción peneana y de la eyaculación, llamadas conductas de eyaculación. La monta consiste en acercamientos del macho hacia la grupa de la hembra, el abordaje de ésta, la sujeción y la palpación de sus flancos con las patas delanteras, así como la realización de movimientos pélvicos repetitivos hacia adelante y hacia atrás, seguidos por una desmonta lenta. La conducta de intromisión se inicia como la monta, pero la serie de movimientos pélvicos termina con un movimiento profundo hacia adelante, el cual es asociado con la inserción peneana intravaginal y es seguido por una desmonta brusca hacia atrás como en el caso de la rata, o bien puede caracterizarse por la realización de movimientos pélvicos intravaginales lentos, como en el ratón y en el cobayo, seguida por una desmonta lenta. Generalmente, después de las intromisiones, el macho puede presentar acicalamiento del área genital. Después de que el macho realiza

varias montas e intromisiones, como en el caso de la rata, se presenta la conducta de eyaculación, la cual consiste en una monta con inserción peneana intravaginal, que culmina con un movimiento pélvico más profundo que el de la intromisión, éste se mantiene en su punto más rostral por unos segundos, durante los cuales el macho eleva las patas delanteras y realiza flexiones repetidas de los cuartos traseros; el macho se mantiene en el mismo lugar y finalmente inicia una conducta de acicalamiento intensa. Después de la conducta de acicalamiento, el macho permanece insensible a la estimulación sexual y deja de interesarse por la hembra. A este periodo se le ha denominado intervalo posteyaculatorio, y termina cuando el macho reanuda la actividad copulatoria. El intervalo posteyaculatorio se divide en dos fases: el periodo refractario absoluto y el periodo refractario relativo. El primero se caracteriza por la inactividad motora del macho, así como la ausencia de reactividad a los estímulos sexuales, además el macho adopta posturas en las que parece estar dormido, y su aparente inactividad se asocia con vocalizaciones ultrasónicas de 22 KHz (Barfield y Geyer, 1975). A su vez, el periodo refractario relativo, se caracteriza porque el macho muestra una recuperación gradual a responder ante un estímulo potente como por ejemplo el cambio de la hembra por otra o reiniciar la actividad copulatoria al recibir un estímulo inespecífico (Sachs y Barfield, 1974; Pollak y Sachs, 1975).

El reconocimiento de estas conductas ha conducido al desarrollo de un grupo estandarizado de medidas conductuales que son las que se utilizan para el análisis de la conducta sexual masculina. Estos parámetros son: a) latencia de monta (LM): tiempo que transcurre desde la entrada de la hembra a la jaula de observación hasta

que se presenta la primera monta; b) latencia de intromisión (LI): tiempo que transcurre desde la entrada de la hembra a la jaula de observación hasta que se presenta la primera intromisión; c) latencia de eyaculación (LE): tiempo que transcurre desde la primera intromisión de la serie eyaculatoria hasta que se presenta la eyaculación, que da por terminada la serie; d) número de montas (NM): número de eventos que se presentan durante una serie copulatoria; e) número de intromisiones (NI): número de eventos que se presentan durante una serie copulatoria; f) frecuencia de eyaculación (FE): que es el número de eyaculaciones que se presentan durante un periodo determinado; g) intervalo interintromisión (III): intervalo que separa las intromisiones de una serie copulatoria; h) intervalo posteyaculatorio (IPE): tiempo que transcurre entre una eyaculación y el inicio de una nueva serie copulatoria, determinado por la siguiente intromisión de la segunda serie copulatoria.

A la serie de eventos conductuales que se presentan desde la primera monta o intromisión hasta la eyaculación, se le denomina serie eyaculatoria. Cuando se incluye el IPE en la serie, recibe el nombre de serie copulatoria. Otro de los parámetros analizados es la tasa de aciertos (TA), que es un indicador de la eficiencia copulatoria ( $\text{Número de intromisiones} / \text{Número de montas} + \text{Número de intromisiones}$ ) con valores de cero a uno. El intervalo interintromisión se calcula a partir del número de intromisiones y de su curso temporal ( $\text{Latencia de eyaculación} / \text{Número de intromisiones}$ ), (para una mayor revisión ver Dewsbury, 1979; Meisel y Sachs, 1994). Con los parámetros antes mencionados, la conducta sexual puede ser analizada cuantitativamente.

La expresión del comportamiento sexual requiere de la participación de diversos componentes. Uno de ellos es el componente motor, que corresponde y determina la actividad coordinada de los músculos que participan en la monta y en la ejecución de los movimientos pélvicos copulatorios; el segundo componente corresponde a los genitales externos e incluye respuestas vasculares y musculares que determinan la erección y la inserción peneana intravaginal; y un tercer componente genital interno que incluye la actividad contráctil de los diversos órganos que participan en la formación, almacenamiento y expulsión de gametos y semen. De la coordinación entre todos estos componentes depende el éxito reproductor por parte del macho (Moralí y Beyer, 1992).

La mayoría de los estudios de la conducta sexual se han centrado principalmente en el estudio de la regulación hormonal así como en la regulación neural. Sin embargo, existen pocos estudios que demuestren la interacción de las hormonas gonadales y la actividad funcional de los neurotransmisores (McEwen y cols., 1979; McEwen, 1981; Nock y Feder, 1981). De estos estudios se ha corroborado que las hormonas gonadales pueden incrementar o disminuir la síntesis, liberación y/o respuesta neuronal a los neurotransmisores en una región cerebral específica y de esta manera influir sobre la expresión de la conducta sexual. De esta forma, el estudio de la conducta sexual y la regulación de ésta por los diferentes sistemas de neurotransmisión ha sido abordada farmacológicamente. El estudio de la farmacología de la conducta sexual, tiene sus inicios en el hecho de que algunas drogas que eran administradas clínicamente presentaban efectos colaterales,

observándose tanto efectos benéficos como perjudiciales sobre la función sexual humana. De ahí que la aplicación de técnicas farmacológicas al estudio de la regulación de la conducta sexual sea de gran interés, pues esta información podría contribuir a mejorar la eficacia y la especificidad de los tratamientos para las disfunciones sexuales, además de reducir los efectos colaterales de las drogas prescritas para otras alteraciones.

Uno de los modelos más utilizados en el estudio de la regulación farmacológica de la conducta sexual masculina ha sido la rata de laboratorio, debido a la relativa facilidad con que se pueden reconocer los diferentes parámetros que comprenden su comportamiento sexual. Sin embargo, el querer ampliar la información acerca de la participación de los sistemas de neurotransmisión en la expresión de la conducta sexual de otro roedor, como es el hámster, tiene importancia por la información que provee acerca de los mecanismos neuronales que controlan la conducta y cómo estos mecanismos se pueden alterar por manipulaciones externas.

### **I.1 Descripción de la Conducta Sexual en el Hámster Macho.**

El comportamiento sexual del hámster macho ha sido subdividido para su estudio en conducta precopulatoria, conducta copulatoria y conducta postcopulatoria. Como parte de la conducta precopulatoria, el hámster emite vocalizaciones ultrasónicas (Floody y Pfaff, 1977), olfatea la cabeza y explora la región anogenital de la hembra, además de realizar un acicalamiento dirigido a la pareja y movimientos

que tienden a estimular en la hembra la adopción de una adecuada postura de lordosis (Kow y cols., 1976).

En la conducta copulatoria del hámster macho, se pueden reconocer varias conductoras motoras estereotipadas como son: la monta, la intromisión, la eyaculación y la intromisión larga (Bunnell y cols., 1976). La monta consiste en el acercamiento del macho hacia la hembra por la parte de atrás, el abordaje, sujeción y la palpación de los flancos de ésta con las patas delanteras y la ejecución de movimientos pélvicos repetitivos y alternantes, sobre la grupa de la hembra, seguidos por una desmonta lenta. Por su parte, durante las montas, la hembra en posición de lordosis realiza movimientos de orientación de su región perineal hacia los genitales masculinos (Noble, 1979 a); sin estos movimientos, la posibilidad del macho para llevar al cabo la intromisión se reduce considerablemente (Noble, 1979b).

La intromisión se inicia como la monta, pero la serie de movimientos pélvicos extravaginales termina con un movimiento profundo hacia adelante que se mantiene durante aproximadamente 2.3 segundos. Esto ocurre, en las intromisiones que preceden a la eyaculación y que están asociadas con inserción peneana intravaginal; esta respuesta es seguida igualmente por una desmonta lenta. La primera intromisión después de la eyaculación, presenta valores menores en la duración del contacto genital, que se reducen aproximadamente a 1.9 segundos (Arteaga y Moralí, 1997)

La eyaculación es una monta con inserción peneana intravaginal, que se mantiene durante un periodo de tiempo más largo, de aproximadamente 3.0

segundos y que en general culmina con la expulsión seminal. Una vez que el macho logra la inserción peneana, se presenta un incremento en la frecuencia de los movimientos pélvicos (Bunnell y cols., 1976; Arteaga y Morali, 1997).

El hámster puede presentar varias series eyaculatorias sucesivas. La primera serie se caracteriza por presentar un número variable de montas, pero mayor que en las series eyaculatorias sucesivas. En forma similar, el número de intromisiones es mayor en la primera serie que en las siguientes, presentándose a intervalos de aproximadamente 10 segundos entre una intromisión y otra, hasta culminar con una eyaculación. Esta es seguida por una serie de conductas posteyaculatorias, en donde el hámster, al igual que la rata, presenta acicalamiento de su región genital y emite vocalizaciones ultrasónicas (Floody y Pfaff, 1977) pero a diferencia de la rata, éste no permanece insensible a la estimulación sexual por un período tan prolongado sino que en aproximadamente 30 segundos reanuda la actividad copulatoria. A este periodo se le ha denominado intervalo posteyaculatorio, y termina cuando el macho realiza una respuesta de intromisión de la segunda serie copulatoria, la duración del intervalo posteyaculatorio es de aproximadamente 30 segundos, valor que se mantiene en las primeras series copulatorias, pero que tienden a incrementarse conforme transcurren las series copulatorias, alcanzando valores hasta de 150 segundos, durante los cuales el macho aumenta su actividad locomotora no dirigida hacia la hembra y existe una mayor refractoriedad a la estimulación sexual.

En las siguientes series eyaculatorias se presenta una reducción en el número de montas, en el número de intromisiones, así como una reducción en la latencia de eyaculación, ver Fig.1.

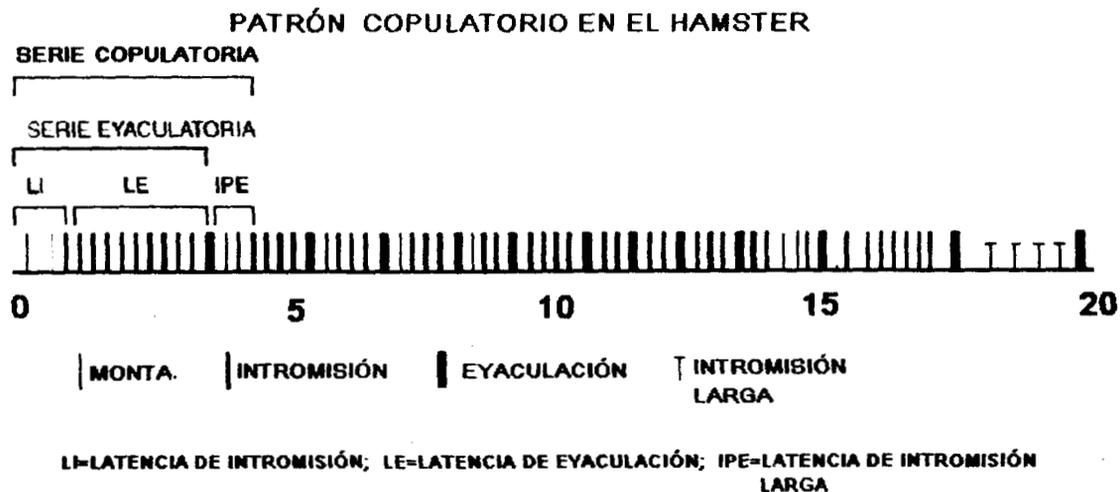


Fig.1 Esquema que muestra las respuestas copulatorias y el curso temporal en que se presentan estas durante un registro de conducta sexual masculina en el hámster.

En otras especies de roedores como la rata, el macho también realiza varias series copulatorias con intervalos posteyaculatorios cada vez más largos, hasta que alcanza un estado de extenuación sexual; éste se ha definido en la rata como la interrupción de la actividad copulatoria al menos por un periodo de 60 min sin mostrar ninguna conducta copulatoria (Beach y Jordan, 1956). En el caso del hámster, existe además, una manifestación conductual cuando se acerca a la extenuación sexual. A medida que el macho realiza varias eyaculaciones y se acerca a la extenuación sexual, se presenta un cambio en el patrón de intromisión, prolongándose la inserción peneana intravaginal por un periodo mayor que en las otras respuestas de intromisión, alcanzando valores de hasta 20 seg. Estudios realizados mediante el uso de poligrafía han demostrado que durante este evento, el macho realiza movimientos pélvicos intravaginales con una frecuencia apreciablemente menor (de uno a dos por segundo) que la de los movimientos

pélvicos previos a la inserción (Arteaga y Morali, 1997). Este patrón de intromisión se ha denominado intromisión larga (Bunnell y cols., 1976).

## **I.2 Regulación Neural de la Conducta Sexual Masculina en el Hámster.**

La participación de estructuras cerebrales como el bulbo olfatorio principal y el accesorio, la amígdala corticomedia, el área preóptica media, el hipotálamo anterior, la stria terminalis y el núcleo de la base de la stria terminalis, en la integración de la conducta sexual masculina, ha sido identificada en diversas especies de mamíferos (Meisel y Sachs, 1994) y se ha propuesto la existencia de un mecanismo neural doble para el control de la conducta sexual (Beach, 1956; citado en Beach, 1967): por una parte, un mecanismo motivacional en el cual, a través del funcionamiento de las estructuras antes mencionadas se da lugar al inicio de la actividad sexual; por otra parte un mecanismo copulatorio, el cual involucra en parte estructuras espinales y mielencefálicas que controlan la ejecución de las respuestas copulatorias como son la erección peneana, los movimientos peneanos, los movimientos pélvicos y diversos ajustes posturales.

En el hámster, se ha observado que la lesión o remoción del bulbo olfatorio principal y el accesorio disminuyen o inhiben la actividad copulatoria (Doty y cols., 1971; Devor, 1973). Además se ha observado que el órgano vomeronasal y receptores olfatorios de la mucosa olfatoria transmiten, señales quimiosensoriales y las integran con estímulos hormonales emitiendo respuestas hacia estructuras

límbicas que contienen receptores a hormonas esteroides gonadales, como son la amígdala corticomedia y el área preóptica media (Wood y Coolen, 1997; Wood, 1998), de tal forma que estas estructuras olfatorias parecen participar de manera importante en la regulación neural de la conducta sexual. Además se tienen evidencias de que tanto el bulbo olfatorio principal como el accesorio proyectan hacia la amígdala corticomedia y que la lesión de ésta elimina la cópula (Lehman y cols., 1980). Por otra parte, las lesiones del área caudal de la amígdala corticomedia reducen el número de sujetos que copulan, presentándose en éstos un aumento en las latencias de monta y de eyaculación, además de un aumento en los intervalos interintromisión. En cambio, las lesiones de la región basolateral de la amígdala provocan efectos más discretos (Lehman y cols., 1983).

En cuanto a la porción caudal corticomedia de la amígdala, se ha observado que ésta proyecta a través de la stria terminalis hacia el área preóptica (Kevetter y cols., 1981), mientras que la región rostral corticomedia de la amígdala proyecta por medio de fibras ventrales hacia el núcleo de la base de la stria terminalis (Lehman y cols., 1983). La sección de la stria terminalis incrementa las latencias de monta y de eyaculación (Lehman y cols., 1983), en cambio, la disección de las fibras ventrales produce alteraciones más sutiles, pero al seccionar ambas vías se elimina completamente la conducta copulatoria (Lehman y cols., 1983). También se ha observado que las lesiones del área preóptica media y la cama de la estria terminalis en el hámster inhiben la conducta copulatoria (Powers y cols., 1987).

De esta forma, las estructuras antes mencionadas regulan la expresión de la conducta sexual masculina en el hámster, integrando un circuito que inicia con

estímulos olfativos que a su vez, influyen sobre estructuras cerebrales como el bulbo olfatorio accesorio (BOA), el núcleo de la base de la stria terminalis (NST), el tracto lateral olfatorio (TLO), el núcleo medio amigdalino (NAM), el bulbo olfatorio principal (BOP), el área preóptica media (APOm), la mucosa olfatoria (MO), la stria terminalis (ST), el órgano vomeronasal (OVN) y la vía ventral amigdalofugal, que finalmente propiciarán la respuesta copulatoria en el macho. Debido a que el hámster macho requiere tanto de señales quimiosensoriales como de hormonas esteroides para el apareamiento, se ha favorecido la hipótesis de que las hormonas esteroides promueven la transmisión de señales de olor a través de conexiones recíprocas entre las neuronas que responden a las hormonas y aquellas que captan los estímulos quimiosensoriales, ver Figura 1, (Wood, 1998).

Los fármacos que se han utilizado para indagar la participación de los diferentes sistemas de neurotransmisión han sido clasificados como fármacos que causan una facilitación, o bien como fármacos que causan una inhibición sobre los diferentes parámetros de la conducta sexual, entendiéndose como facilitación un incremento en la proporción de sujetos que copulan (Malmnas, 1973; 1976), o un incremento en la frecuencia de eyaculación; dado por un aumento en el número de eyaculaciones antes de llegar a la extenuación sexual (Hull y cols., 1986). Finalmente, algunos autores han definido a la facilitación como la disminución en el número de intromisiones que preceden a la eyaculación (Ahlenius y Larsson, 1984). Sin embargo, aunque la reducción en el número de intromisiones sea indicadora de una facilitación de la eyaculación *in copula*, también podría representar o resultar en una reducción en la capacidad para preñar a una hembra (Adler, 1978), de tal manera que ésta podría ser una forma de disfunción sexual. Los efectos inhibitorios se presentan como situaciones opuestas a las mencionadas anteriormente y/o como un aumento en las latencias de monta y de intromisión.

Para el análisis farmacológico de la conducta sexual se emplean agonistas o antagonistas de los diferentes neurotransmisores, así como inhibidores de la síntesis, degradación o recaptura del neurotransmisor, inductores de la liberación del neurotransmisor o bien, lesiones electrolíticas o neurotóxicas de las vías centrales que contienen a los neurotransmisores. Los primeros estudios farmacológicos emplearon drogas que afectaban a la noradrenalina, la dopamina y la serotonina. Los fármacos utilizados actúan, tanto provocando alteraciones en la liberación del neurotransmisor, como en el almacenamiento e inactivación de éste. Así, se ha

observado que un incremento en las monoaminas, administrando un inhibidor de la enzima monoaminaoxidasa (MAO) como la pargilina y la nialamida inhiben la conducta copulatoria, aumentando las latencias de intromisión y de eyaculación, además de incrementar la duración del intervalo posteyaculatorio (Dewsbury, 1972; Malmnas, 1973), mientras que una disminución en las monaminas, mediante el fármaco reserpina o tetrabenazina, produce un efecto facilitador en la ejecución de la conducta copulatoria, reduciéndose el número de intromisiones que preceden a la eyaculación y por tanto la latencia de eyaculación (Dewsbury, 1971 Deswsbury y cols., 1972; Deswbury y Davis, 1970). Sin embargo, estos efectos parecen ser dosis dependientes, pues dosis altas de estos fármacos inhiben la conducta copulatoria (Deswsbury,1972; Soulairac, 1963; Malmnas, 1973). Aunque estos estudios indican que las monoaminas participan en la regulación de la conducta sexual, no se identifica la participación individual de los sistemas de neurotransmisión. De ahí la importancia en utilizar fármacos más específicos y selectivos.

### *Sistema Serotonérgico*

El análisis farmacológico de las acciones del sistema serotonérgico en la regulación de la conducta sexual masculina es complejo. Sin embargo, existe una evidencia sólida que señala que el incremento generalizado de esta neurotransmisión por la administración del precursor de serotonina, el 5-hidroxitriptofano o por el uso más selectivo de fármacos que estimulan los receptores serotonérgicos, produce claros efectos inhibitorios, disminuyendo el porcentaje de sujetos que copulan (Bitran y Hull,1987; Malmnas, 1973; Malmnas, 1976). En contraposición con estos hechos,

se ha demostrado que la reducción en los niveles de 5-HT por el fármaco paraclorofenilalanina (pCPA) facilita la conducta sexual (Tagliamonte y cols., 1969, Gessa y cols., 1970). La razón de encontrar efectos variados, parece estar relacionada con la estimulación de los diferentes subtipos de receptores a la serotonina. Estos subtipos de receptores han sido clasificados, primero, en siete grupos que van desde el receptor 5-HT<sub>1</sub> hasta el 5-HT<sub>7</sub>, los cuales a su vez se subdividen en otros subgrupos, asignándoles una letra del alfabeto iniciando con la "A"; así el grupo 5HT<sub>1</sub> se subdivide en el receptor 5HT<sub>1A</sub> hasta el 5HT<sub>1F</sub> (Haensel, 1998). Sin embargo, los subtipos de receptores implicados en la regulación de la conducta sexual masculina han sido los 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>2</sub>. Así, se ha observado que fármacos agonista como la 8-hidroxi-2(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT), que estimula los receptores serotoninérgicos presinápticos 5-HT<sub>1A</sub>, los cuales producen una inhibición en la liberación del neurotransmisor, facilitan la conducta masculina disminuyendo las latencias de intromisión, el número de intromisiones, la latencia de eyaculación y el intervalo posteyaculatorio (Ahlenius y cols., 1981), mientras que las drogas pirenperona y Ketaserina, antagonistas del subtipo de receptor 5-HT<sub>2</sub>, inhiben la conducta sexual (Mendelson y Gorzalka, 1985). En cuanto a los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, se ha reportado que la administración de 1-3'-clorofenyl-piperazina, fármaco agonista de estos receptores, induce la erección peneana (Sills y cols., 1984). De manera análoga, la administración de los antagonistas serotoninérgicos como metilsergida y metergolina resulta en acciones estimulantes sobre la actividad sexual (Ahlenius y cols., 1980). Además, consistente con la idea de que la serotonina endógena media acciones inhibitorias sobre la conducta copulatoria, se ha demostrado que las

lesiones neurotóxicas realizadas con la administración intracerebral de 5,7-dihidroxitriptamina provocan acciones facilitadoras (Larsson y cols., 1978).

Cuando las ratas son expuestas a dosis altas de agonistas al receptor 5-HT<sub>1A</sub>, como el 8OH-DPAT, se induce un síndrome conductual, el cual ha sido llamado síndrome serotoninérgico, caracterizado por una postura rígida en todo el cuerpo y la extensión de las extremidades delanteras como si se estuviera "tocando el piano", además de presentarse temblor, ocasional, en la parte anterior del cuerpo (Arvidsson y cols., 1981; Tricklebank, 1985; Berendsen y cols., 1989).

### *Sistema Dopaminérgico*

La acción central de la dopamina en el control de la conducta sexual masculina ha sido ampliamente demostrada. Así, se sabe que el incremento en los niveles de dopamina, después de un tratamiento con un precursor de catecolaminas como la L-DOPA estimula la conducta copulatoria (Malmnas, 1973, 1976). Por otro lado, se ha reportado que los efectos estimuladores de dopamina por agonistas dopaminérgicos como la apomorfina, lisuride y la bromocriptina, se ejercen vía el subtipo de receptor postsináptico D<sub>2</sub> (Ferrari y Giuliani, 1994). Los efectos estimuladores observados son: la reducción en la latencia de eyaculación y en el número de intromisiones que preceden a la eyaculación, cuando estos receptores son estimulados con apomorfina (Butcher y cols., 1969; Clark y Smith, 1987).

Por otro lado, la disminución en los niveles de dopamina por antagonistas dopaminérgicos como haloperidol, metoclopramida, pimozida y clonazida, ejercen

efectos contrarios a los observados por los agonistas, mostrándose una reducción en la conducta copulatoria (Malmnas, 1973; Tagliamonte y cols., 1974).

### *Sistema Noradrenérgico*

El sistema noradrenérgico, en la regulación de la actividad copulatoria ha sido estudiado principalmente, a través de la administración sistémica de yohimbina, el cual es antagonista del receptor presináptico  $\alpha_2$ . Así, se ha reportado que un tratamiento crónico a ratas macho con yohimbina no tiene efecto sobre la conducta sexual (Jonhson y Diamond, 1969). Sin embargo, en estudios más recientes se reportó que la yohimbina puede estimular la cópula en ratas sexualmente expertas reduciendo el intervalo interintromisión y la latencia de eyaculación. Además se observó que la administración de yohimbina a ratas castradas por más de 90 días, induce la conducta de intromisión en el 50 % de los machos (Clark y cols., 1984; 1985; Smith y cols., 1987).

En otro estudio realizado en monos rhesus, se observó que aunque la administración de yohimbina no afectaba el número de eyaculaciones, en los machos que presentaban poca actividad sexual se presenta una disminución en la latencia de eyaculación, cuando estos machos inician la cópula (Chambers y Phoenix, 1989). De estos datos, se concluyó que el bloqueo a los receptores  $\alpha_2$ -noradrenérgicos, por un lado facilitan la cópula y por el otro aceleran la cópula cuando ésta se ha iniciado. Sin embargo, en estudios posteriores en donde se administraron dosis altas y bajas de yohimbina, se observó un efecto bifásico, el cual fue interpretado como posibles interacciones de yohimbina con otros subtipos de receptores (Sala y cols., 1990).

En cuanto a los receptores  $\alpha_1$ -noradrenérgicos, se ha observado que la administración de antagonistas como prazosina o metoxamina, aumentan las latencias de monta, de intromisión, de eyaculación y el intervalo interintromisión (Clark y cols., 1987). Sin embargo, la administración de clonidina fármaco agonista que estimula al receptor de noradrenalina, o el precursor de noradrenalina: dihidroxifenilserina, reducen el número de montas. Estos hechos sugieren el posible papel facilitador de la noradrenalina en la regulación de la conducta sexual masculina.

### *Sistema Colinérgico*

La participación del sistema colinérgico en la regulación de la conducta sexual masculina, es poco clara, observándose que dosis altas de agonistas y antagonistas a receptores muscarínicos aplicados sistémicamente en ratas (Bignami, 1966; Leavitt, 1969; Soulairac, 1963; Soulairac y Soulairac, 1975) y en conejos (Agmo, 1976) reducen el número de animales que son capaces de copular, mientras que dosis bajas de nicotina provocan un efecto facilitador, presentándose un ligero incremento en la frecuencia de eyaculación, además de una leve disminución en la frecuencia de intromisión y en la latencia de eyaculación; así como en el intervalo posteyaculatorio (Soulairac y Soulairac, 1975). Por otro lado, se ha reportado que la administración de dosis altas de nicotina, en ratas, disminuyen el número de intromisiones requeridas para la eyaculación (Retana-Márquez y cols., 1993). La administración de oxotremorina, agonista muscarínico colinérgico, sistémicamente (Ahlenius y cols., 1985; Retana-Márquez y cols., 1993) o directamente en el área preóptica (Hull y cols., 1988<sub>b</sub>) produce una reducción en el umbral de eyaculación, ocasionado por una

disminución en el número de intromisiones y en la latencia de eyaculación. Por el contrario, la administración de escopolamina, antagonista muscarínico, en esta misma área disminuye el número de sujetos que presentan conductas de intromisión y de eyaculación (Hull y cols., 1988). También se ha reportado que agonistas muscarínicos como la arecolina y la pilocarpina evitan el inicio de la cópula (Ahlenius y cols., 1985, Bitran y cols., 1986).

La aplicación de agonistas y antagonistas colinérgicos directamente en la médula espinal tiene efectos sobre la conducta sexual masculina. Así, los reflejos urogenitales pueden ser provocados por la aplicación directa de muscarina en la médula espinal, o bien inhibidos por la aplicación de homatropina, antagonista de receptores muscarínicos. Además se ha reportado que la administración intratecal de muscarina sobre la médula espinal, en la rata, facilita la conducta sexual masculina. Observándose una disminución en la latencia y frecuencia de intromisión, así como en la latencia de eyaculación y el intervalo posteyaculatorio (Durán y Cueva-Rolón, 2000).

#### **I.4 Vías de Neurotransmisión en la expresión de la conducta sexual masculina.**

Varias líneas de investigación han demostrado las vías de los diversos neurotransmisores sobre las diferentes estructuras neurales que regulan la expresión de la conducta sexual masculina. Así se ha podido trazar en el sistema nervioso central (SNC) el origen y distribución de las neuronas colinérgicas, serotoninérgicas, dopaminérgicas y noradrenérgicas, entre otras vías.

#### ***1.4a Distribución de neuronas colinérgicas y sus proyecciones en el sistema nervioso.***

Aunque la acetilcolina fue uno de los primeros neurotransmisores identificados en los nervios periféricos, su presencia fue corroborada en el SNC hasta 1936. Basados en estudios inmunohistoquímicos (Woolf, 1991), se han podido establecer vías centrales colinérgicas y sus proyecciones. Así, se sabe que los cuerpos celulares de las neuronas colinérgicas se presentan en la parte basal del cerebro anterior, y se han designado como diferentes áreas seguidas de un número ("Ch<sub>1</sub>"), (ver Wainer y cols., 1984). Los grupos celulares colinérgicos más rostrales del cerebro anterior están localizados en el núcleo septal medial y corresponden al área Ch<sub>1</sub>, mientras que los que están en el extremo de la banda diagonal de Broca y en el área preóptica magnocelular corresponden al área Ch<sub>3</sub>. Los axones de estas áreas terminan en el bulbo olfatorio, la amígdala y la corteza límbica. La porción más caudal de este sistema está representado por células en el núcleo basal, la sustancia innominata y el núcleo reticularis. Estas neuronas inervan toda la neocorteza, haciendo sinapsis, principalmente con neuronas piramidales de la capa 5, de tal forma que las neuronas basales colinérgicas del cerebrofrontal juegan un papel importante en la memoria y en otras funciones cognitivas.

Dentro del diencefalo, las neuronas colinérgicas, han sido observadas en varios de los núcleos hipotálamicos, así como también en la habénula media. Además, se sabe que en la región medial del área preóptica, región cerebral involucrada con la regulación de la CSM, existe una población importante de receptores muscarínicos (Dohanich y cols., 1982, Olsen y cols., 1988).



### ***1.4b. Distribución de las neuronas dopaminérgicas en el sistema nervioso.***

La dopamina constituye el 80 % de las catecolaminas totales del cerebro. Sin embargo, el número de neuronas dopaminérgicas no excede a un millón en todo el cerebro humano, comparado con los 10 billones de células que se encuentran en la corteza. Las neuronas dopaminérgicas, han sido clasificadas con la siguiente nomenclatura, desde la A<sub>8</sub> hasta la A<sub>15</sub>. Estas neuronas se encuentran en la parte rostral del cerebro (en el cerebro medio, hipotálamo y bulbo olfatorio); sus principales proyecciones se encuentran ubicadas en tres sistemas: el mesostriatal, el mesolímbocortical o mesocortical, el mesodiencefálico y mesopontino, el periventricular y diencefaloespinal, el incertohipotálamico y tuberohipofiseal.

En el sistema mesoestriatal, las neuronas dopaminérgicas se originan en la sustancia nigra (A<sub>9</sub>), en el área tegmental ventral (A<sub>10</sub>) y en el núcleo retrorubral (A<sub>8</sub>). Estas neuronas proyectan hacia los núcleos caudado y putamen, globo palido y al núcleo accumbens. Las neuronas del sistema mesocortical se originan en el área tegmental ventral, la sustancia nigra y el núcleo retrorubral, pero estas proyectan hacia áreas límbicas y corticales.

En el sistema mesodiencefálico, las neuronas dopaminérgicas se originan en la sustancia nigra y área tegmental ventral y envían sus axones hacia el núcleo subtálmico y la habénula lateral, mientras que en el sistema mesopontino, sus neuronas se originan en las mismas áreas del sistema mesodiencefálico y proyectan al locus coeruleus.

Las neuronas dopaminérgicas del sistema diencefalo espinal se originan en el área dorsal y posterior del hipotálamo, en la zona incerta y caudal del tálamo (A<sub>11</sub>), proyectando sus axones hacia la médula espinal (Figura 4 (a), (b), (c)).

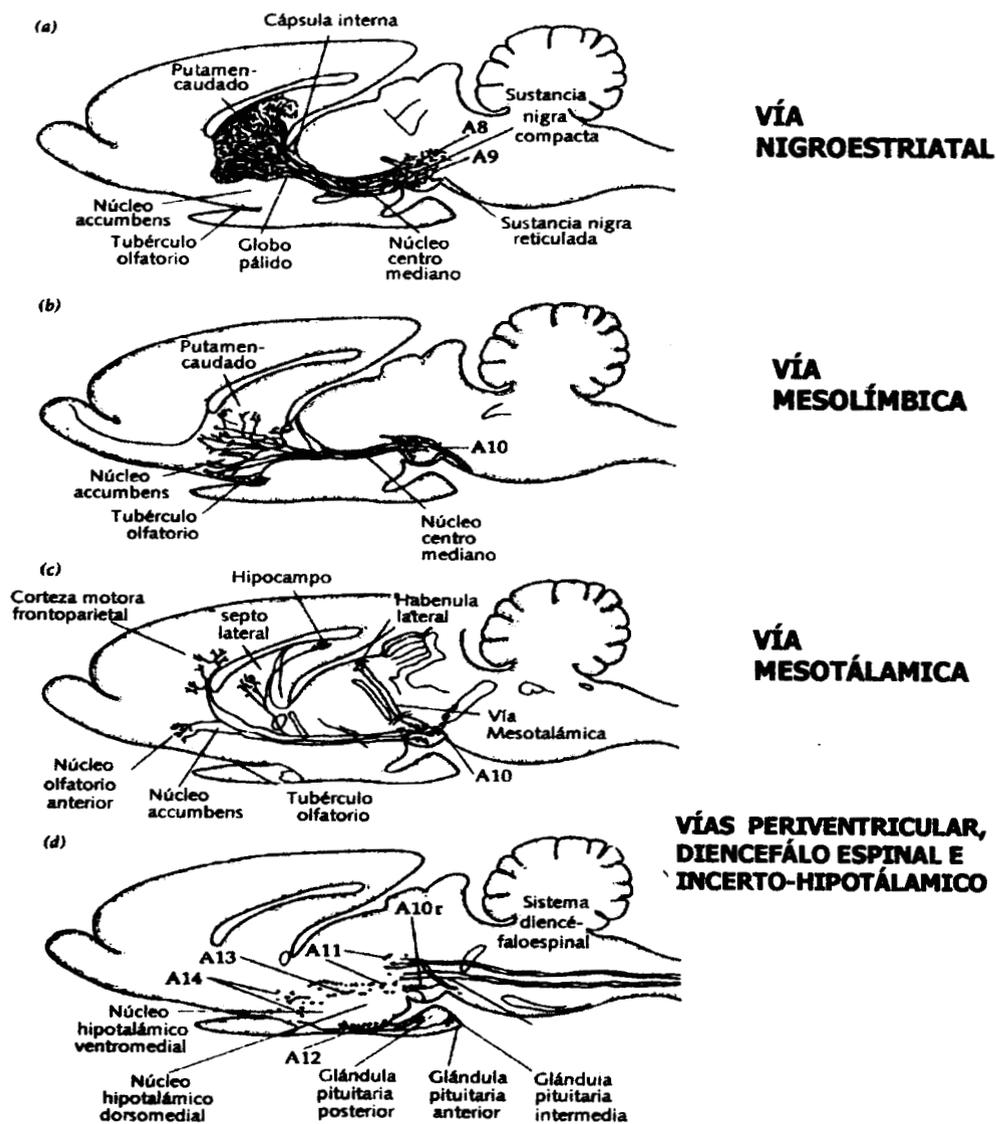


Figura 4. Vías Dopaminérgicas en el cerebro de la rata. Se observan los somas neuronales (A<sub>8</sub>-A<sub>15</sub>) y proyecciones de los cuatro sistemas dopaminérgicos: (a) Nigroestriatal o mesoestriatal dorsal; (b) Mesolímbico o mesoestriatal ventral; (c) Mesotálamico o mesolímbocortical o mesodiencefálico y (d) Sistemas Periventricular, diencefalo espinal, incertohipotalámico y tuberohipofiseal.

En el sistema periventricular, las neuronas emergen de la sustancia gris periacueductal mesencefálica y de la sustancia gris periventricular caudal del tálamo (A<sub>11</sub>) y proyectan sus axones a la sustancia gris periacueductal del hipotálamo y tálamo medio, mientras que en el sistema incertohipotálamico emergen sus neuronas de la zona incerta y del hipotálamo periventricular (A<sub>11</sub>, A<sub>13</sub>, A<sub>14</sub>) y del septum, proyectando sus axones hacia la zona incerta y sustancia periventricular anterior y medial del hipotálamo (Figura 4 (d)).

Las neuronas dopaminérgicas del sistema tuberohipofiseal se originan en el núcleo arcuato y núcleos periventriculares hipotálamicos (A<sub>12</sub>, A<sub>14</sub>), proyectando sus axones hacia la eminencia media y lóbulos intermedio y posterior de la hipófisis. También existen neuronas dopaminérgicas que se originan en el bulbo olfatorio (A<sub>15</sub>) y envían sus axones hacia dendritas dentro de los glomérulos olfatorios. Otras neuronas dopaminérgicas se originan de las capas internas de la retina, proyectando hacia dendritas locales.

#### ***1.4c Distribución de las neuronas noradrenérgicas en el sistema nervioso:***

A las neuronas noradrenérgicas, se les ha asignado una nomenclatura que comprende de A<sub>1</sub> hasta A<sub>7</sub>. Como se muestra en la Figura 5, los cuerpos celulares de estas neuronas se encuentran en el puente y en el tallo. Estos núcleos consisten en tres principales grupos que son: (1) el complejo del locus coeruleus (A<sub>6</sub>) y su extensión caudal (A<sub>4</sub>); (2) las células del sistema tegmental lateral, el cual es dividido en dos grupos (A<sub>5</sub> y A<sub>7</sub>), los cuales juntos son llamados el grupo coeruleus y un

grupo del tallo (A<sub>1</sub>) y (3) grupo celular del tallo, el cual se encuentra en posición dorsal (A<sub>2</sub>), como se observa en la Figura 5.

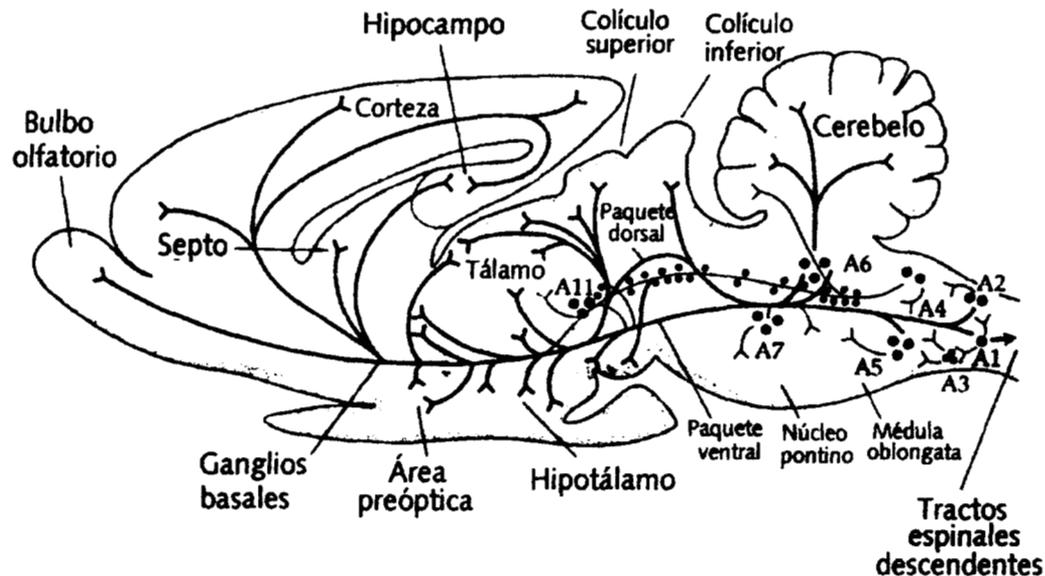


Figura 5. Se presenta el sistema Noradrenérgico en el cerebro de la rata. Obsérvese los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas y sus proyecciones hacia estructuras del cerebro anterior, puente y tallo cerebral. Tomado y modificado de Feldman y cols., 1997).

El locus coeruleus (LC) es el núcleo noradrenérgico más importante, sus axones proyectan rostralmente hacia la parte dorsal del cerebro, al cerebelo y caudalmente hacia la médula espinal. Algunos de estos axones se bifurcan cerca de los cuerpos celulares y proyectan tanto a la parte rostral del cerebro como a la caudal. Además el LC inerva todas las partes del telencéfalo y diencefalo, incluyendo la neocorteza, el hipocampo, la amígdala, el septum, el tálamo y el hipotálamo.

En el sistema tegmental lateral, los axones de estas neuronas noradrenérgicas (A<sub>5</sub> y A<sub>7</sub>), se proyectan caudalmente hacia la médula espinal como se observa en la Figura 5.

#### ***I.4 b Distribución de las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso.***

La mayoría de las neuronas serotoninérgicas están localizadas a lo largo de la línea media del tronco encefálico y en los núcleos del rafe. Los grupos celulares serotoninérgicos más caudales proyectan hacia la médula espinal, mientras que los grupos celulares más rostrales proyectan hacia el diencefalo y cerebro anterior, como se observa en la Figura 6.

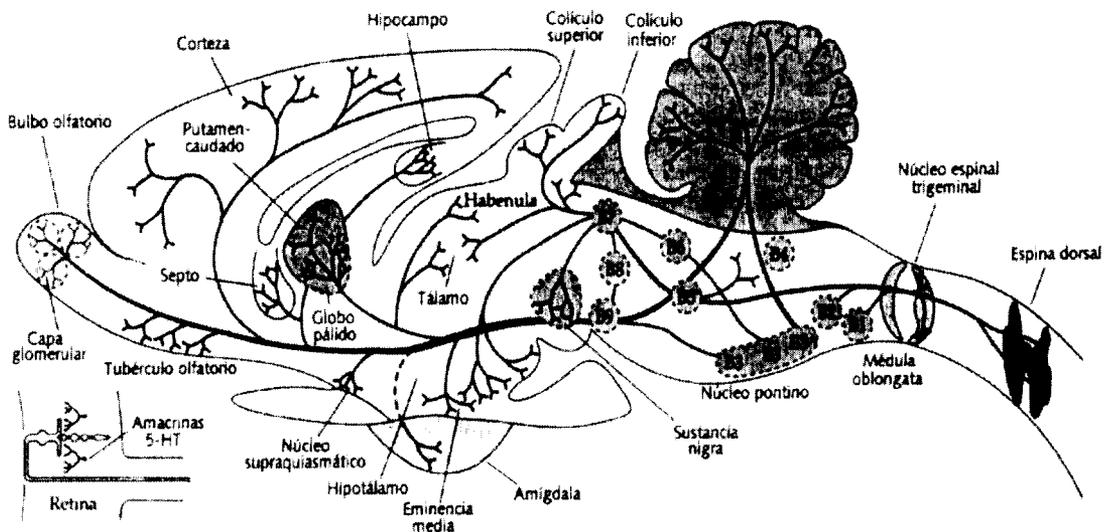


Figura 6. Vías serotoninérgicas en el cerebro de la rata. Se observan los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas (B<sub>1</sub>-B<sub>9</sub>) y sus proyecciones rostrales en el cerebro anterior y caudales hacia la médula espinal. Tomado y modificado de Feldman y cols., 1997

Así, las neuronas del rafe de los grupos celulares B<sub>1</sub>-B<sub>3</sub> situados a lo largo de la parte caudal del bulbo, envían sus proyecciones descendentes, particularmente, hacia los sistemas motor y autónomo de la médula espinal.

Por otro lado, el núcleo magno del rafe (B<sub>4</sub>), situado a nivel de la parte rostral del bulbo, se proyecta al asta posterior de la médula espinal. Los grupos serotoninérgicos de la protuberancia y el tronco encefálico (B<sub>5</sub>-B<sub>9</sub>) comprenden los núcleos de los rafe pontino, dorsal y medio, proyectándose a todo el prosencéfalo, como se observa en la Figura 6.

## **II. Planteamiento del problema.**

El Estudio de la farmacología de la conducta sexual en roedores tiene relevancia dado la información que provee acerca de los mecanismos neuronales que controlan la conducta y cómo estos mecanismos se pueden alterar por manipulaciones externas. El modelo más utilizado en el estudio de la regulación farmacológica de la conducta sexual, ha sido la rata de laboratorio, debido a la relativa facilidad con que se pueden reconocer los diferentes parámetros que comprenden su comportamiento sexual. Sin embargo, es conveniente considerar otros modelos animales, en el estudio de la conducta sexual en mamíferos debido a la diversidad de mecanismos de regulación presentes.

El hámster macho, presenta un tipo de comportamiento sexual similar al de la rata, ya que realiza una serie de montas sin inserción peneana intravaginal y una serie de montas con inserción peneana intravaginal (intromisiones), antes de presentar la conducta de eyaculación (Bunnell y cols., 1976), pero a diferencia de la rata, el hámster puede realizar más series eyaculatorias sucesivas (7 a 10 ) en una prueba de 30 minutos. Al igual que la rata después de cada eyaculación, el hámster presenta acicalamiento de su región genital y emite vocalizaciones ultrasónicas (Floody y Pfaff, 1977) pero a diferencia de la rata, sus intervalos posteyaculatorios son muy breves.

A medida que el macho realiza varias eyaculaciones y se acerca a la extenuación sexual, se presenta un cambio en el patrón de intromisión, prolongándose la inserción peneana intravaginal por un periodo mayor que en las

otras respuestas de intromisión, alcanzando valores de hasta 20 segundos, en donde el macho realiza movimientos pélvicos intravaginales (Bunnell y cols., 1976; Arteaga y Morali, 1977). Este patrón de intromisión se ha denominado intromisión larga (Bunnell y cols., 1976), y se ha sugerido que anuncia el estado de extenuación sexual del macho y que se presenta alrededor de una hora después de la cópula *ad libitum* (Arteaga y cols., 2000).

La importancia de un estudio farmacológico en esta especie, radica en el hecho de que nos permitirá evaluar la participación de los sistemas de neurotransmisión en el estado de extenuación sexual, además de estudiar el desarrollo de esta condición, e incluso poder inferir si la interpretación que se ha dado a las intromisiones largas es la correcta.

### **III. Hipótesis**

- 1.** En vista de que la yohimbina facilita la expresión de la conducta sexual masculina en la rata, es probable que en el hámster este fármaco facilite la conducta copulatoria.
- 2.** Si la apomorfina facilita la conducta sexual masculina en la rata, entonces este fármaco facilitará la expresión de la conducta copulatoria en el hámster.
- 3.** Si la 8OH-DPAT facilita la actividad copulatoria en la rata, es probable que este fármaco facilite la conducta copulatoria en el hámster.
- 4.** Si la oxotremorina facilita la expresión de la conducta sexual masculina en la rata, entonces este fármaco facilitará la expresión de esta conducta en el hámster.

## **Objetivos**

227415

### **Objetivo General**

Determinar el efecto de fármacos que actúan selectivamente sobre los sistemas de neurotransmisión: colinérgico, serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico en la regulación de la conducta sexual del hámster macho.

### **Objetivos Particulares.**

- 1) Determinar la participación de los receptores presinápticos  $\alpha_2$ -noradrenérgicos en la regulación de la conducta sexual masculina en el hámster, mediante la administración de yohimbina.
- 2) Determinar la participación de los receptores postsinápticos  $D_2$  del sistema dopaminérgico en la regulación de la conducta sexual masculina en el hámster, mediante la administración de apomorfina.
- 3) Determinar la participación de los receptores presinápticos  $5-HT_{1A}$  del sistema serotoninérgico en la regulación de la conducta sexual masculina en el hámster, mediante la administración 8OH-DPAT.
- 4) Determinar la participación de los receptores muscarínicos del sistema colinérgico en la regulación de la conducta sexual masculina en el hámster, mediante la administración de oxtremorina.

## V. Metodología

Se utilizaron hámster macho y hembras (*Mesocricetus auratus*) de 8 y 6 semanas de edad, respectivamente, los cuales fueron mantenidos a  $23 \pm 2^\circ$  C bajo un ciclo de iluminación invertido controlado 14 hrs luz: 10 hrs oscuridad, en jaulas con alimento chow Purina y agua *ad libitum*. Después de dos semanas de adaptación a estas condiciones, los animales fueron sometidos a tres pruebas de conducta sexual de selección.

### *Selección de Sujetos*

Se realizaron tres pruebas de selección, a intervalos de una semana y únicamente fueron incluidos en el estudio aquellos animales que realizaron tres series copulatorias sucesivas en un tiempo no mayor a 15 minutos.

Las pruebas se realizaron durante el periodo oscuro bajo iluminación roja tenue. Cada animal fue colocado en una caja de observación (Plexiglas de 1/8 de pulgada, 50 cm x 42 cm de base y 42 cm de altura) y después de cinco minutos de adaptación al área se introdujo una hembra receptiva. Las hembras utilizadas fueron tratadas por vía subcutánea con 3  $\mu$ g de benzoato de estradiol (Sigma, Chemical Co. St. Loise. MO, EEUU, en 50  $\mu$ l de aceite maíz) tres veces por semana y 500  $\mu$ g de progesterona (Sigma, Chemical Co. St. Loise. MO, EEUU, en 50  $\mu$ l de aceite maíz). Las pruebas se dieron por terminadas al cumplirse alguno de los siguientes criterios: a) a los 15 minutos si los sujetos no presentaban la conducta de eyaculación, b) al presentarse tres series copulatorias sucesivas en 15 minutos.

## **Tratamientos farmacológicos**

Una vez que los animales fueron seleccionados, éstos se asignaron aleatoriamente a cada uno de los diferentes grupos. Para cada uno de los tratamientos se incluyó un grupo control, el cual fue tratado con el vehículo en el que se disolvieron los fármacos respectivos. Los compuestos y las dosis fueron elegidos de acuerdo al efecto que se conoce ejercen en ratas (Smith y cols., 1987; Retana y cols., 1993; Clark y Smith, 1987; Ahlenius y cols., 1981).

**Sistema Noradrenérgico.-** Se administró a 10 hámsters macho yohimbina 2 mg/Kg, ip en 100 µl de agua desionizada, 20 min antes del registro de conducta sexual. Al grupo control (n=10) se le administró 100 µl de agua desionizada, ip.

**Sistema Colinérgico.-** A grupos de 10 hámsters cada uno se administró el agonista muscarínico oxotremorina en dosis de 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 y 0.8 mg/Kg, ip, en 50 µl de solución salina, 30 min antes del registro de conducta sexual. Estas inyecciones fueron precedidas 15 min por la administración de escopolamina metil bromuro (SCO-MeBr) 4 mg/Kg, ip, en 50 µl de solución salina. Este es un bloqueador de los receptores muscarínicos periféricos ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Se utilizó con el objeto de asegurar que los efectos observados se debieran a una interacción de la oxotremorina con los receptores muscarínicos en el SNC. A los Ss control de cada uno de los grupos (n=10 en cada uno de los grupos) se les administró, 30 y 15 min antes de la prueba, 50 µl de solución salina, ip

**Sistema Serotonérgico.**- Se administró a 10 hámsters macho 8-OH-DPAT 0.0625 mg/Kg, ip en 100  $\mu$ l de solución salina. La administración del fármaco se realizó 20 min antes del registro de conducta sexual. Al grupo control (n=10) se le administró 100  $\mu$ l de solución salina, ip.

**Sistema Dopaminérgico.**- Se administró a 13 hámsters macho, apomorfinina HCl 0.025 mg/Kg, ip en 100  $\mu$ l de solución salina. La administración del fármaco se realizó 5 minutos antes del registro de conducta sexual. A otro grupo de animales control (n=10) se les administró 100  $\mu$ l de solución salina, ip.

### **Pruebas de conducta sexual**

Una vez administradas las drogas, se iniciaron las pruebas de conducta sexual, en las cuales se les permitió a los sujetos copular por espacio de 30 minutos con hembras receptoras que fueron tratadas con benzoato de estradiol y progesterona en la misma forma que para las pruebas de selección. En estas pruebas se analizó el curso temporal de sus respuestas copulatorias a través de los siguientes parámetros: 1) latencia de monta; 2) número de montas en cada serie copulatoria; 3) latencia de intromisión en cada serie copulatoria; 4) número de respuestas de intromisión; 5) latencia de eyaculación en cada serie copulatoria; 6) frecuencia de eyaculación; 7) latencia de intromisión larga; 8) número de respuestas de intromisión larga; 9) intervalo interintromisión (III) en cada serie copulatoria; 10) intervalo posteyaculatorio (IPE) en cada serie copulatoria; 11) tasa de aciertos (TA) en cada serie copulatoria. Además se evaluó el porcentaje de sujetos que presentaron

conductas de monta, intromisión, eyaculación y de intromisión larga, bajo los diferentes tratamientos farmacológicos.

## **Registros de actividad locomotora**

Debido a que se ha reportado que la 8 OH-DPAT administrada en dosis altas en la rata produce el síndrome serotérgico, el cual consiste en La actividad locomotora de otro grupo de hámsters fue registrada por separado, los animales se asignaron aleatoriamente en grupos de 10 Ss cada uno.

Los Ss se colocaron en una cámara de plexiglas cuadrada de 41x41x38 cm (San Diego Instruments), la cual presentaba transversalmente ocho haces de luz infrarroja en un eje y otros 8 haces de luz a 90° con respecto a los primeros ocho, 2 cm arriba del piso de la cámara. En cada una de las cámaras, al momento en que los Ss realizaron su actividad motora espontánea rompieron los haces de luz y estos se registraron en una microcomputadora. La actividad motora de cada animal se evaluó durante 30 minutos después de la administración de oxotremorina y de 8-OHDPAT. El análisis conductual se realizó durante la fase de oscuridad del ciclo de luz, bajo luz roja tenue.

## **VI. Análisis Estadístico**

Se calcularon promedios a partir de los datos para cada parámetro analizado en cada grupo de sujetos bajo los diferentes tratamientos farmacológicos y se compararon contra los sujetos control. Las comparaciones para dos grupos independientes se realizaron mediante pruebas "U" de Mann Whitney, mientras que la comparación para tres grupos independientes se realizó mediante una prueba de ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis seguida por una prueba post hoc de Dunn. Para analizar las proporciones de Ss que presentaron conductas copulatorias se utilizó la prueba de  $X^2$ . En todas las pruebas se consideraron diferencias significativas cuando se obtuvo una  $p < 0.05$ .

## VII. Resultados

### Administración de Yohimbina

El tratamiento con yohimbina disminuyó significativamente ( $p < 0.001$ ) las latencias de monta, de intromisión y de eyaculación al ser comparadas con la del grupo control (Figura 1)

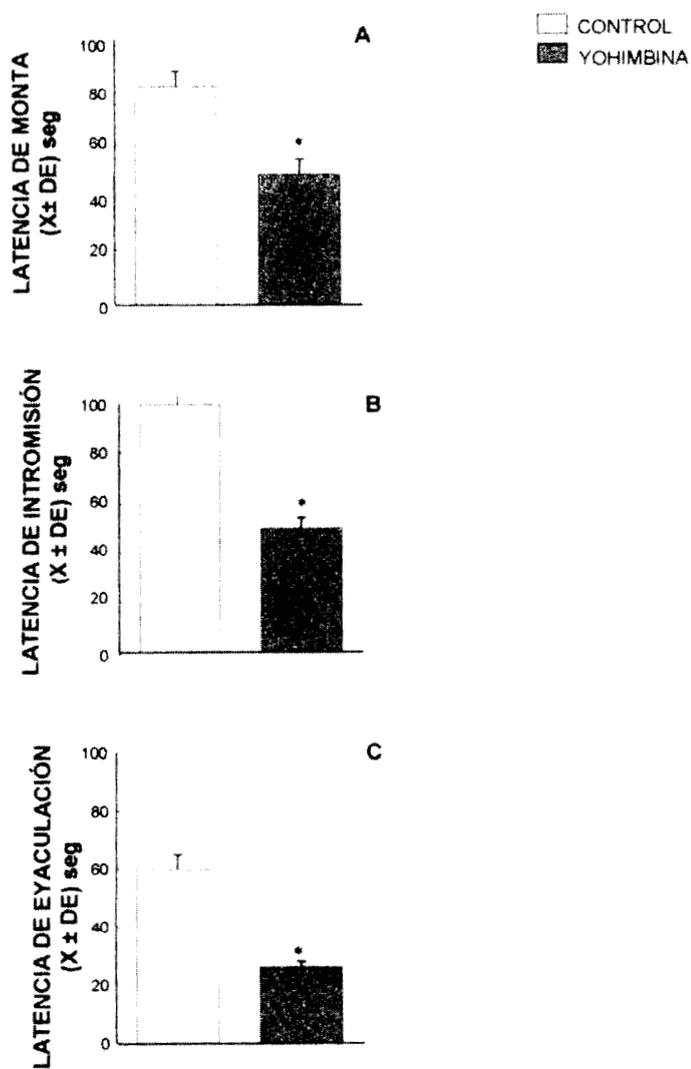


Fig. 1 Efecto de yohimbina, 2 mg/Kg, sobre la latencia de monta, latencia de intromisión y latencia de eyaculación. Note la disminución en cada uno de estos parámetros \* $p < 0.001$ . "U" de Mann-Whitney.

Además se estimuló la expresión de la conducta sexual, manifestándose en un aumento significativo ( $p < 0.01$ ) en el número de eyaculaciones realizadas por los Ss al compararse con los Ss control (Figura 2 A). Este efecto se encontró asociado a un aumento significativo ( $p < 0.01$ ) del número de eyaculaciones realizadas después de la presentación de la primera respuesta de intromisión larga (Figura 2 B).

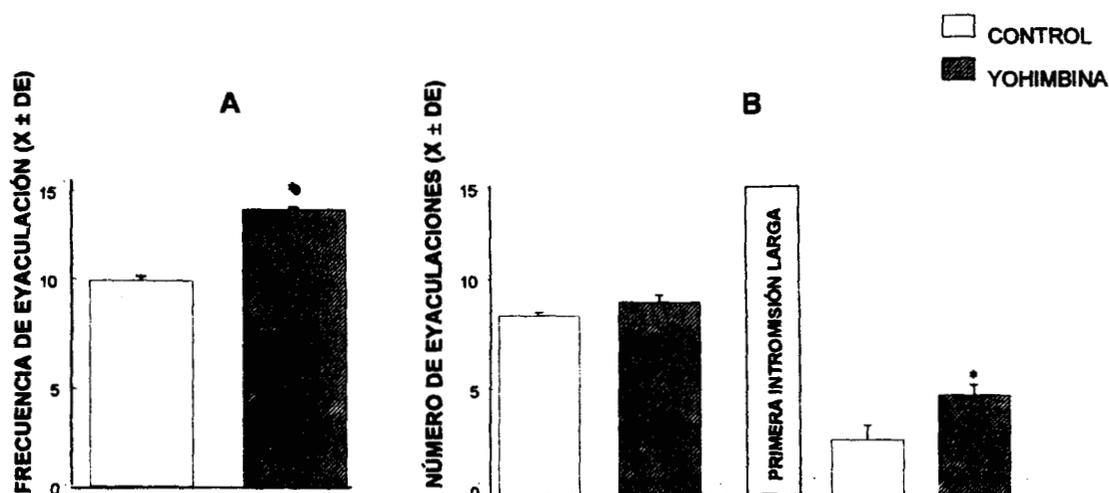


Fig. 2. Efecto de la administración de yohimbina, 2 mg/Kg, sobre el número de eyaculaciones totales mostradas durante la prueba de actividad sexual (A). Número de eyaculaciones realizadas antes de la primera intromisión larga y después de la primera intromisión larga (B). \* $p < 0.01$ , "U" de Mann-Whitney.

En la Figura 3, se observan los valores promedio de las latencias y número de intromisiones largas presentadas por los Ss tratados con yohimbina en comparación con los sujetos control. El tratamiento con yohimbina provocó una disminución significativa ( $p < 0.001$ ) en la latencia de intromisión larga y un aumento en el número de intromisiones largas.

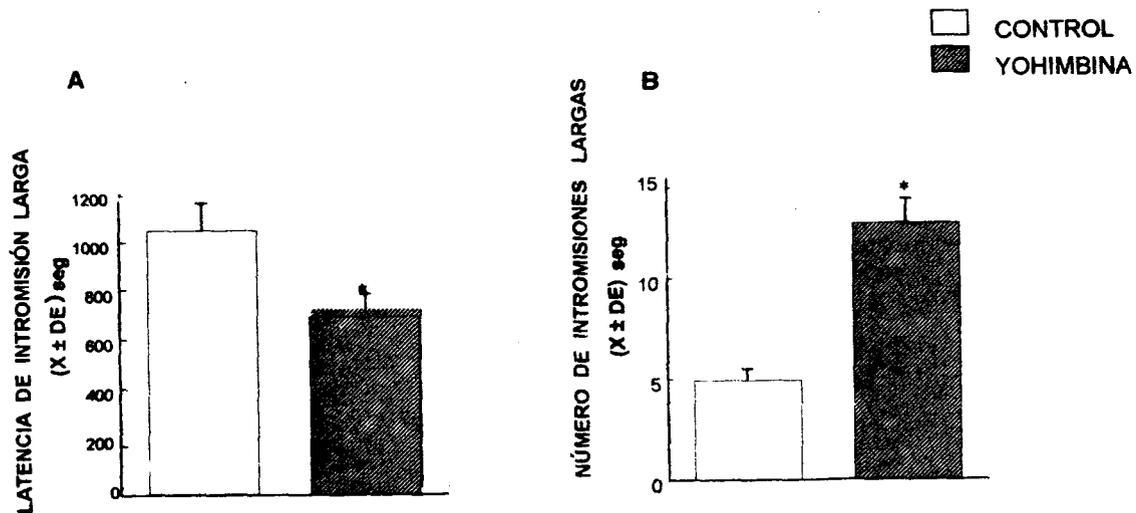


Fig 3. Efecto de yohimbina, 2 mg/Kg, sobre el número y latencia de intromisiones largas. Note la disminución en la latencia de intromisión larga, así como un incremento en el número de éstas \* $p < 0.001$ . "U" de Mann-Whitney.

Con respecto al número de montas y de intromisiones realizadas por los Ss en cada una de las series copulatorias, se observó que en los sujetos tratados con yohimbina disminuyó significativamente ( $p < 0.001$ ) el número de montas y de intromisiones en cada una de las series copulatorias, como se observa en la Figura 4 A y 4 B, respectivamente.

Se presentó también un mayor número de series copulatorias con intromisiones en el grupo de hámsters tratados con yohimbina (Figura 4B).

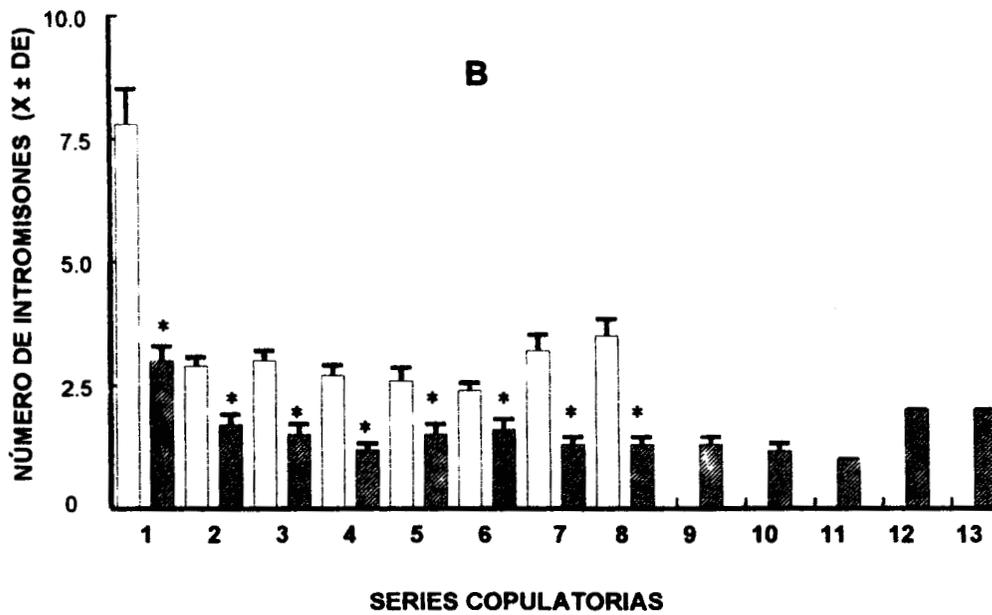
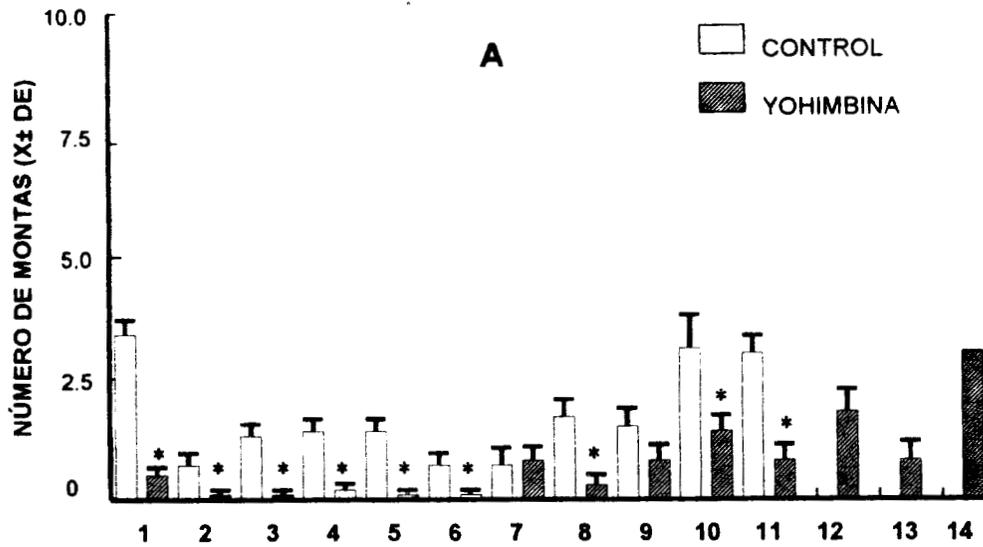


Fig. 4. Efecto de yohimbina, 2 mg/Kg, sobre el número de montas e intromisiones realizadas por los sujetos durante las diferentes series copulatorias. Obsérvese la disminución en estos parámetros con todas las series copulatorias. ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis seguida de una prueba post hoc de Dunn. \* $p < 0.001$  al compararse con el grupo control.

El tratamiento con yohimbina provocó una disminución de la latencia de eyaculación en cada una de las series copulatorias, al compararse con el grupo control ( $p < 0.01$ ), especialmente en la primera serie y a partir de la séptima, como se observa en la Fig. 5 A.

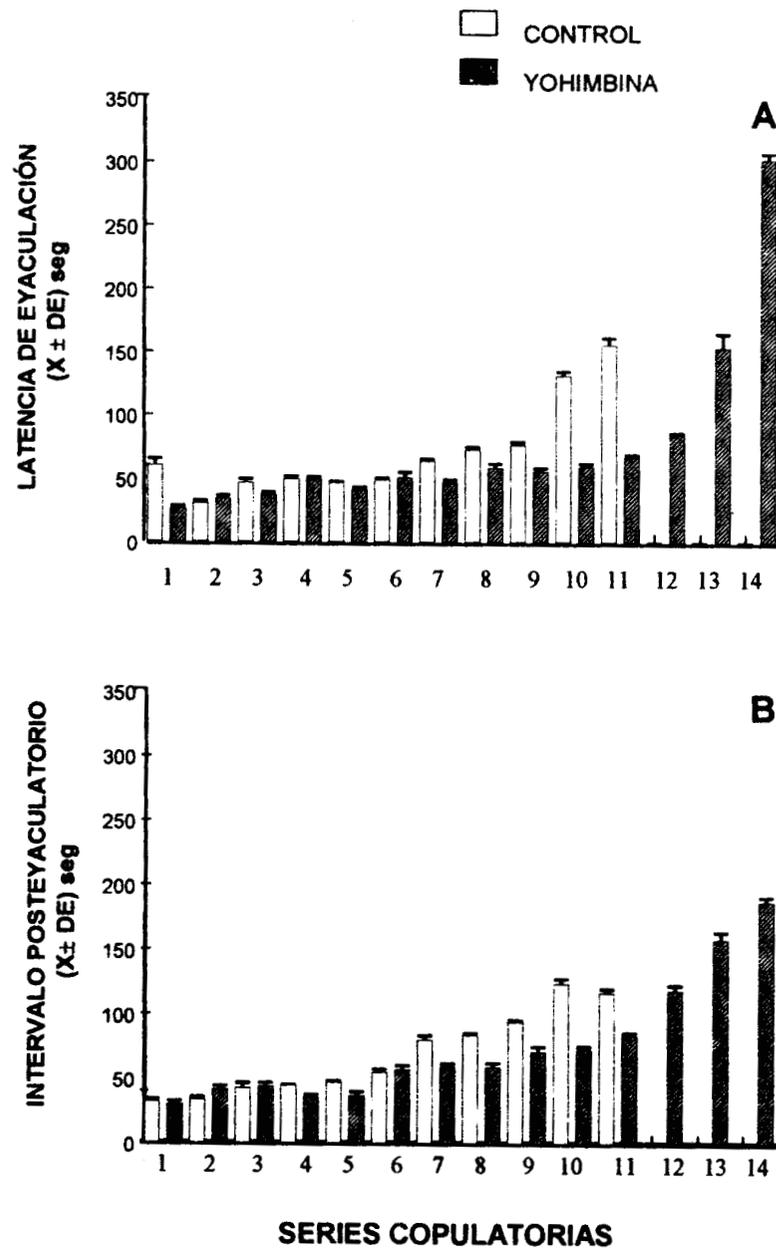


Fig. 5. Se presentan la latencia de eyaculación y el intervalo posteyaculatorio después de la administración de yohimbina. Obsérvese como se disminuye este parámetro en algunas series copulatorias al compararse con el grupo control ( $*p < 0.01$ ). ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis seguida de una prueba post hoc de Dunn.

En esta figura también se observa que los Ss tratados con yohimbina presentaron un mayor número de series copulatorias ( $p > 0.01$ ) que los hámster control.

Se observa también que la latencia de eyaculación de la última serie copulatoria de los Ss tratados con yohimbina fue significativamente mayor ( $p < 0.01$ ) que la de los sujetos del grupo control.

En los intervalos posteyaculatorios se observó una disminución significativa ( $p < 0.01$ ) a partir de la cuarta serie copulatoria (Figura 5 B); también se observó que los intervalos posteyaculatorios de las dos últimas series copulatorias, que ya no son realizadas por los hámsters control, fueron significativamente mayores que los de las últimas dos series copulatorias presentadas por los Ss control.

Los valores de la tasa de aciertos tendieron a ser mayores en los Ss tratados con yohimbina que en los controles, pero las diferencias solo fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ) en las primeras cinco series copulatorias y en la octava serie (Figura 6).

El intervalo interintromisión presentó valores sucesivamente más largos conforme los Ss realizaron sus series copulatorias. Sin embargo sólo fue significativamente menor ( $p < 0.01$ ), en la onceava serie copulatoria, en el grupo al que se le administró yohimbina, Figura 7.

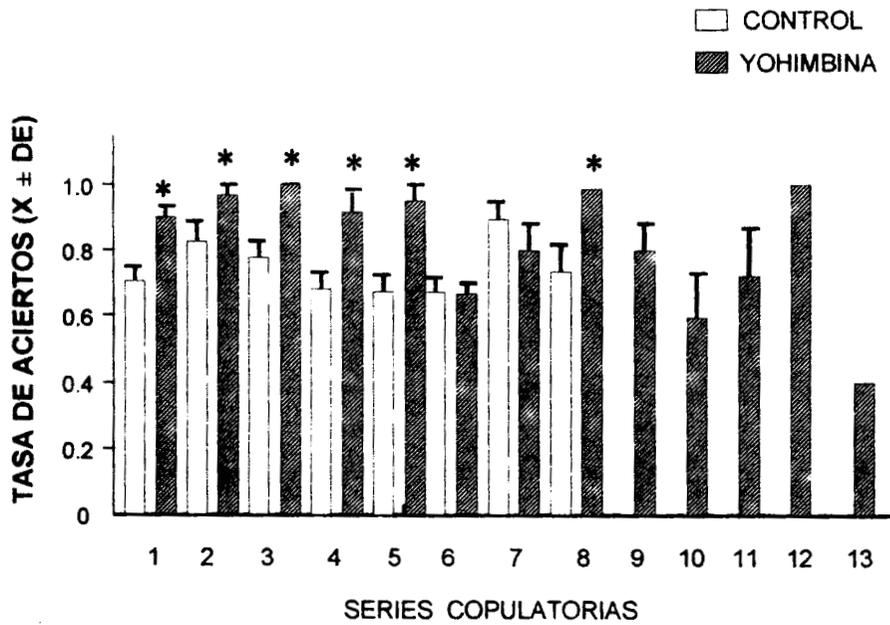


Fig.6. Efecto de la administración de yohimbina, 2mg/Kg, sobre la tasa de aciertos en cada una de las series copulatorias, realizadas por los hámsters, durante el registro de 30 min. Obsérvese como los Ss tratados con yohimbina presentaron valores mayores al compararse con el grupo control (\*p<0.01). ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis seguida de una prueba post hoc de Dunn.

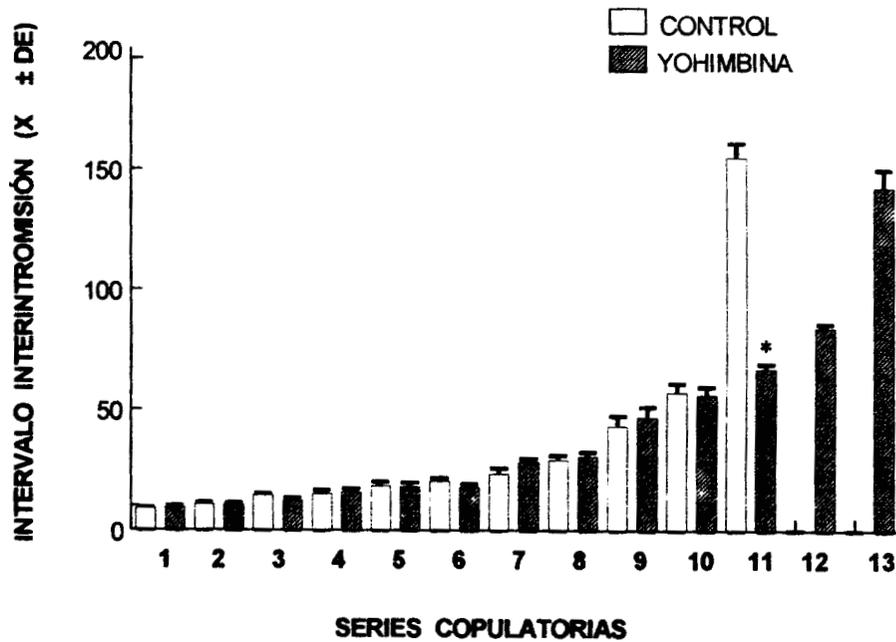


Fig. 7. Efecto de yohimbina, 2 mg/Kg, sobre el intervalo interintromisión en cada una de las series copulatorias, realizadas por los hámsters, durante la prueba de 30 min. Obsérvese que los valores del grupo tratado fueron similares al grupo control, excepto en la onceava serie (\*p<0.01). ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis seguida de una prueba post hoc de Dunn.

## Administración de Oxotremorina

En la Tabla 1, se presenta el porcentaje de Ss que mostraron conductas de eyaculación y de intromisión larga, bajo la administración de diferentes dosis de oxotremorina. Se puede ver que las dosis de 0.4 y 0.8 mg/Kg, provocaron una inhibición de la conducta sexual en todos los Ss en comparación con los Ss control, mientras que todos los Ss tratados con las dosis de 0.025 a 0.1mg/Kg presentaron estas conductas. Sin embargo, del grupo tratado con la dosis de 0.2 mg/Kg, sólo el 50 % presentó respuestas de eyaculación y únicamente el 25 % de los Ss presentó intromisiones largas. Por otro lado, las conductas de monta y de intromisión se presentaron en el 100 % de los Ss tratados con las dosis de 0.2 mg/Kg y de 0.4 mg/Kg, pero estas conductas no se presentaron en ninguno de los Ss tratados con la dosis de 0.8 mg/Kg.

Tabla 1. Porcentaje de Ss que presentaron conductas de eyaculación y de intromisión larga bajo las diferentes dosis de oxotremorina. Las comparaciones se realizaron Vs los Ss control (\* $p < 0.001$ ), pruebas de  $\chi^2$ .

CONDUCTA COPULATORIA	CONTROL (SALINA)	ScoMeBr 4 mg/Kg	0.025	0.05	0.1	DOSIS DE OXOTREMORINA mg/Kg		
						0.2	0.4	0.8
PORCENTAJE DE Ss CON EYACULACIÓN	100	100	100	100	100	50 *	0 *	0 *
PORCENTAJE DE Ss CON INTROMISIÓN LARGA	100	100	100	100	100	25 *	0 *	0 *

La administración de oxotremorina en las dosis de 0.2 y 0.4 mg/Kg provocó un incremento significativo ( $p < 0.001$ ) en las latencias de monta y de intromisión al compararse con los Ss control (Figura 8).

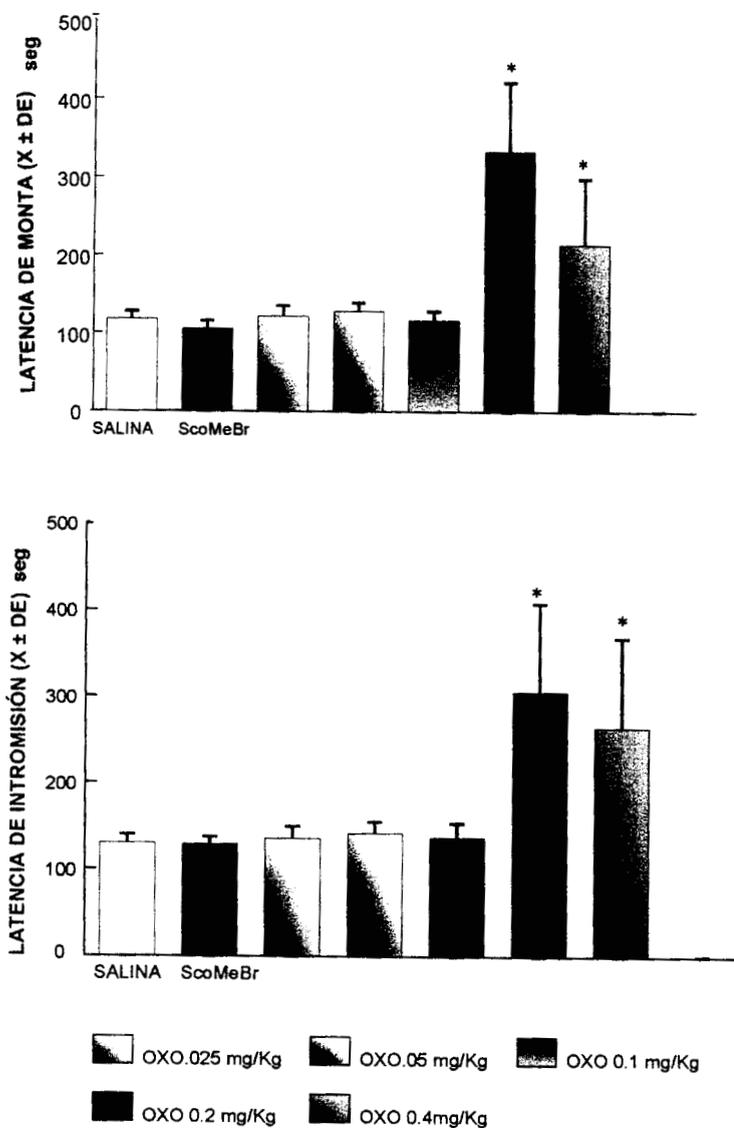


Fig. 8 Efecto de la administración de oxotremorina en diferentes dosis sobre las latencias de monta y de intromisión. Obsérvese que no hay diferencia entre los grupos tratados con las dosis bajas con respecto al grupo control y al tratado con escopolamina-metil-bromuro, pero sí con las dosis de 0.2 y 0.4 mg/Kg, al compararse entre los demás grupos. \* $p < 0.05$ . ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba post hoc de Dunn.

No se encontraron diferencias en el número de eyaculaciones que realizaron los sujetos tratados con salina, ScoMeBr y las dosis bajas de oxtremorina (0.025 a 0.1 mg/Kg), mientras que las dosis de 0.2 y 0.4 mg/Kg provocaron una reducción significativa de este parámetro ( $p < 0.001$ ) al compararse con los otros grupos (Figura 9).

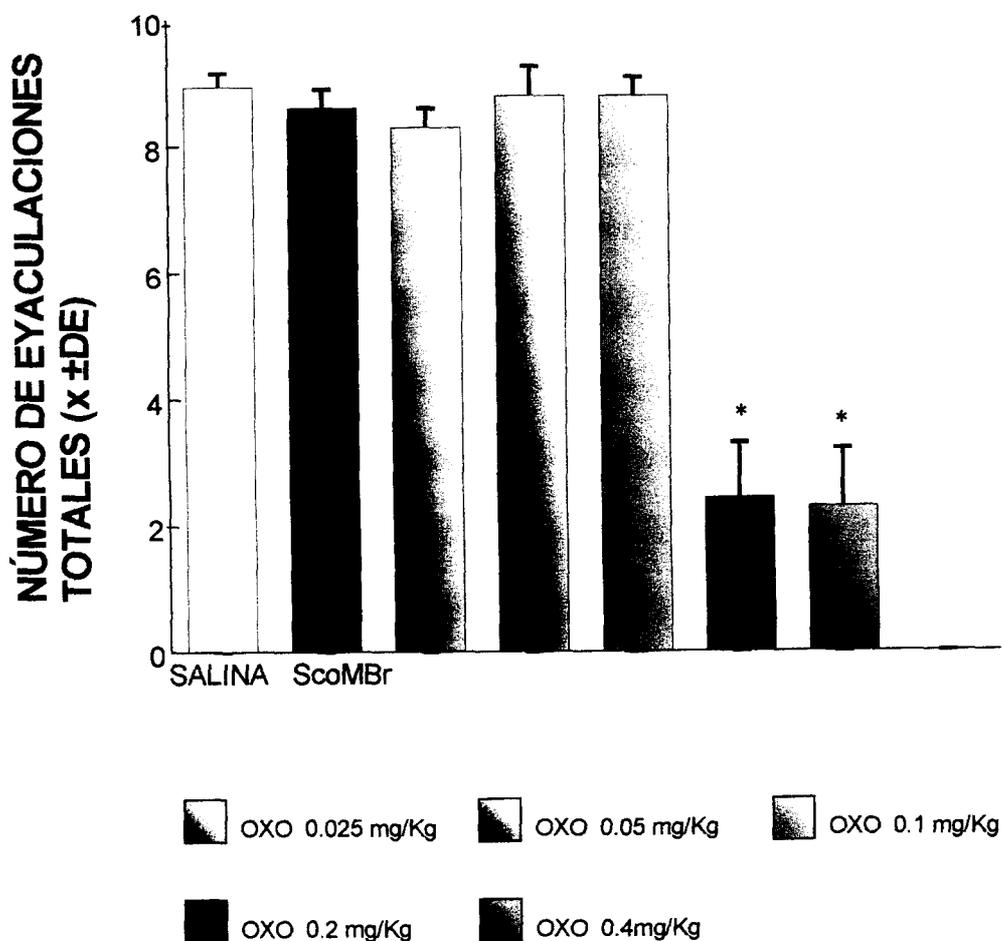


Fig.9 Efecto de la administración de oxtremorina en diferentes dosis, sobre la frecuencia de eyaculación. Nótese que las dosis de 0.2 y 0.4 mg/Kg inhiben la conducta de eyaculación al compararse con los otros grupos  $*p < 0.001$ . ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis seguida de una prueba post hoc de Dunn.

En cuanto a la latencia de eyaculación en cada una de las series copulatorias, se observó un aumento significativo ( $p < 0.01$ ) luego de la administración de las dosis de 0.2 y 0.4 mg/Kg en las primeras siete series, no habiendo diferencias en las últimas series copulatorias, (Figura 10).

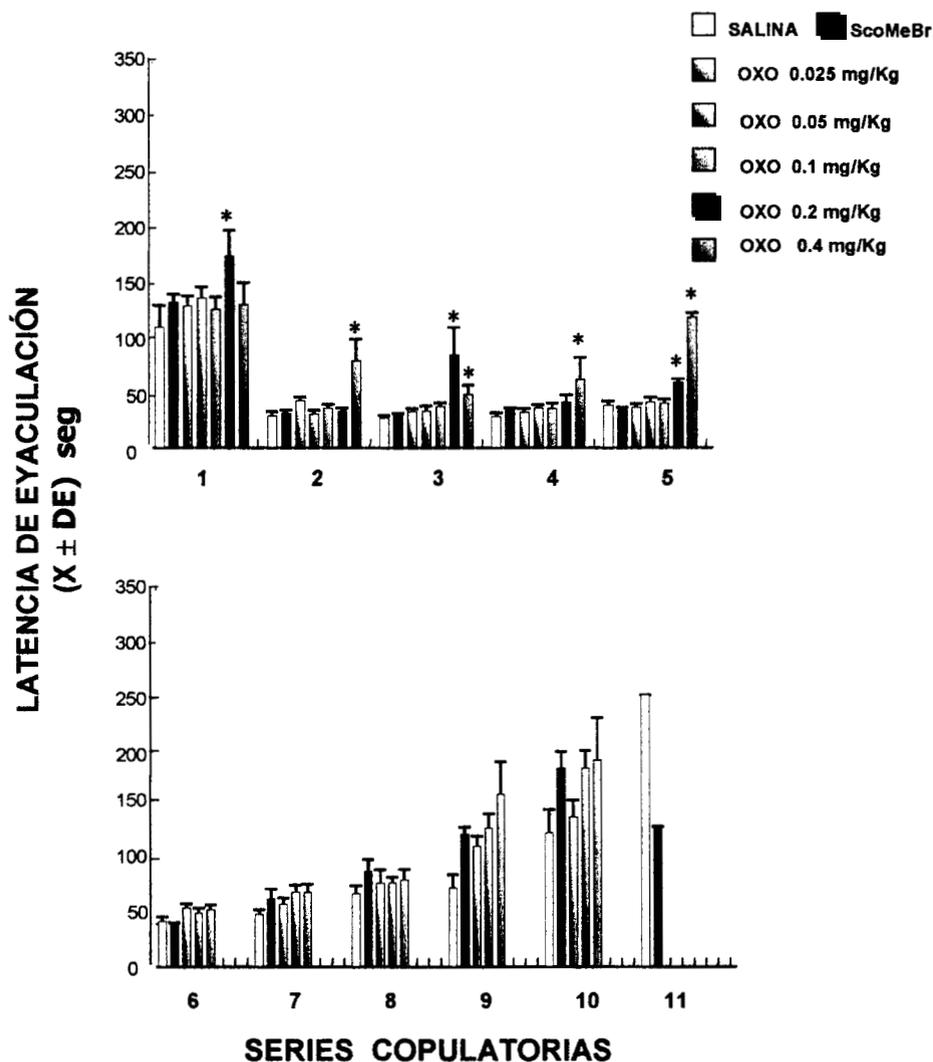


Fig. 10. Efecto de las diferentes dosis de oxotremorina sobre la latencia de eyaculación en cada una de las series copulatorias. Nótese el incremento en este parámetro en los grupos tratados con las dosis de 0.2 y 0.4 mg/Kg \* $p < 0.01$ , ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba post hoc de Dunn.

La administración de oxtremorina en las dosis de 0.2 y 0.4 mg/Kg provocó un aumento significativo ( $p < 0.01$ ) sobre el intervalo posteyaculatorio en las primeras cinco series copulatorias (Figura 11).

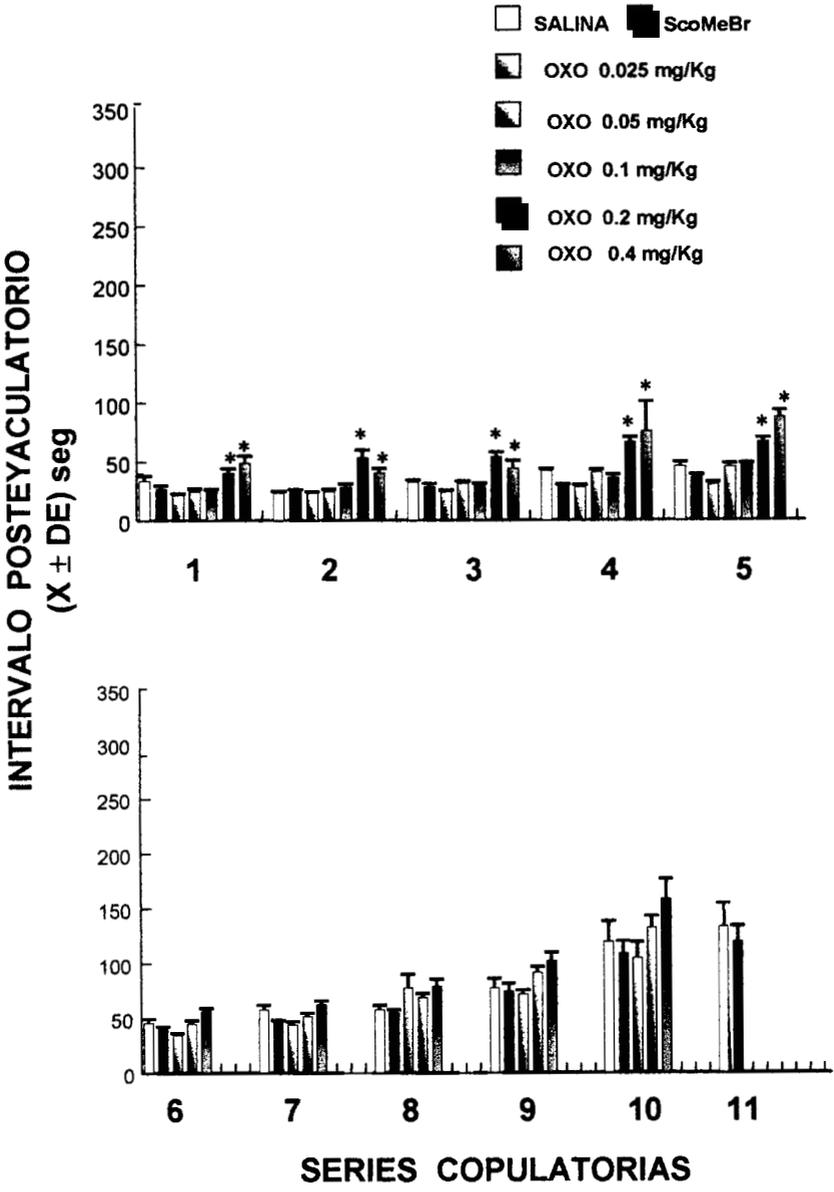


Fig.11 Efecto de la administración de oxtremorina sobre el intervalo posteyaculatorio a lo largo de la series copulatorias. Obsérvese el aumento significativo en este parámetro en las primeras cinco series en los grupos tratados con las dosis de 0.2 y 0.4 mg/Kg, al compararse con los otros grupos. \* $p < 0.05$ . ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba posthoc de Dunn.

Con respecto al número de montas y de intromisiones que se presentaron en cada una de las series copulatorias, no se observaron efectos entre los grupos tratados con las diferentes dosis de oxotremorina. En cuanto a las intromisiones largas, éstas se presentaron en número y con latencias muy semejantes a los grupos tratados con las dosis bajas. Sin embargo, en los grupos tratados con las dosis de 0.4 y 0.8 mg/Kg no se presentó esta conducta.

Los valores de la tasa de aciertos presentaron diferencias significativas ( $p < 0.01$ ), en las primeras cinco series copulatorias, únicamente en las dosis de 0.2 y 0.4 mg/Kg al ser comparados con el grupo control. La dosis de 0.4 mg/Kg ya no se presentó en la sexta serie copulatoria, sólo se presentó la dosis de 0.2 mg/Kg. En esta misma serie copulatoria se presentaron diferencias significativas ( $p < 0.01$ ) en las dosis de 0.025 a 0.4 mg/Kg de oxotremorina y en el grupo de Ss con la administración de escopolamina metil bromuro, al compararse con el grupo control (Fig.12).

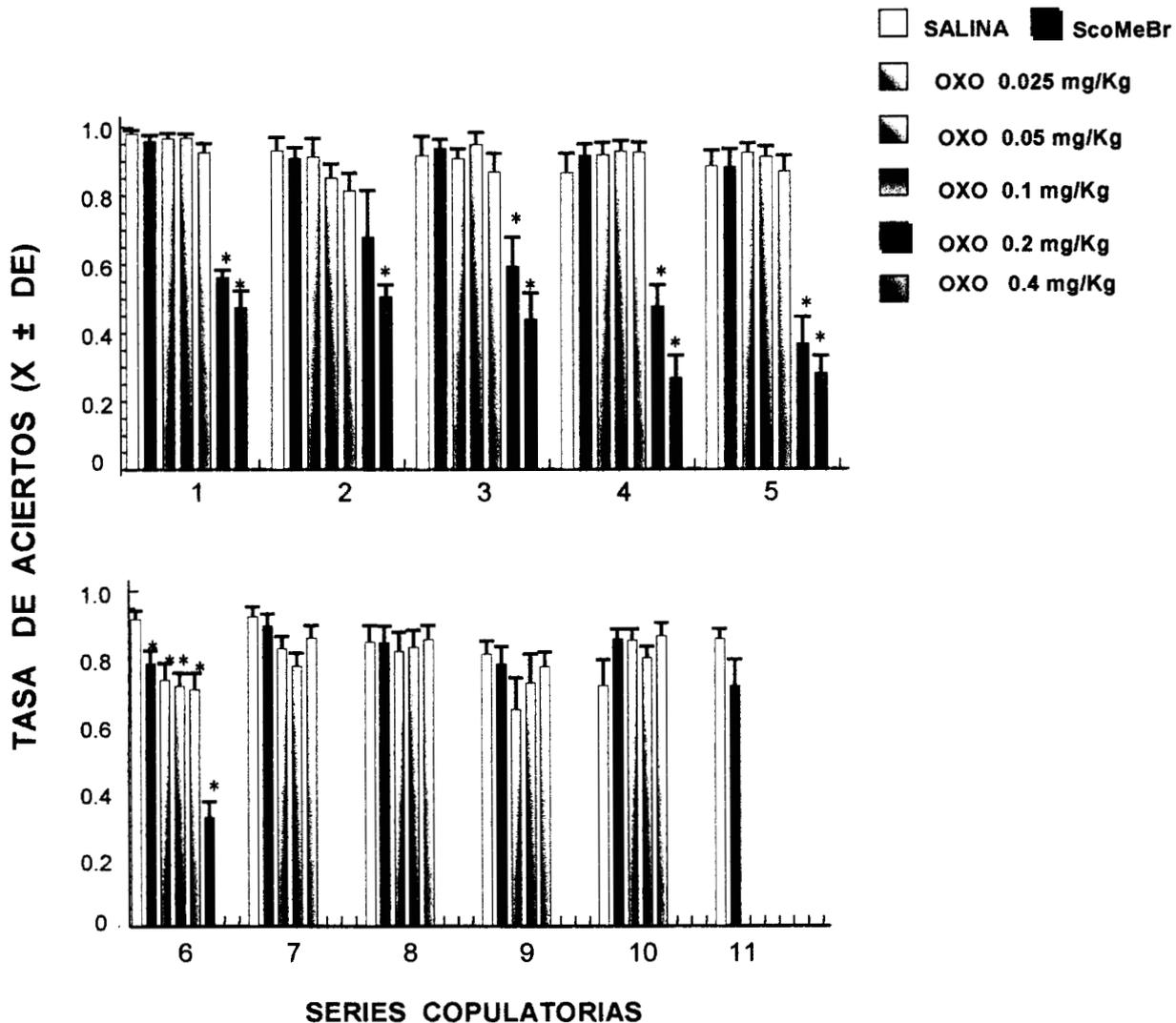


Fig. 12 Efecto de la administración de oxotremorina en diferentes dosis, sobre la tasa de aciertos en cada una de las series copulatorias, realizadas por los hámsters, durante el registro de 30 min. Nótese como los Ss tratados con las dosis de 0.2 y de 0.4 mg/Kg presentaron valores menores al compararse con los Ss control (\* $p < 0.01$ ) ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis seguida de una prueba post hoc de Dunn.

Debido a la falta de conducta sexual en los sujetos tratados con las dosis altas de oxotremorina, se hicieron registros de actividad locomotora en otro grupo de sujetos tratados con las diferentes dosis, por espacio de 30 min, observándose una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) en la actividad locomotora de los hámsters con las

dosis de 0.05 y 0.1 mg/Kg y una disminución mayor en los tratados con 0.2, 0.4 y 0.8 mg/Kg ( $p < 0.01$ ) (Figura 13).

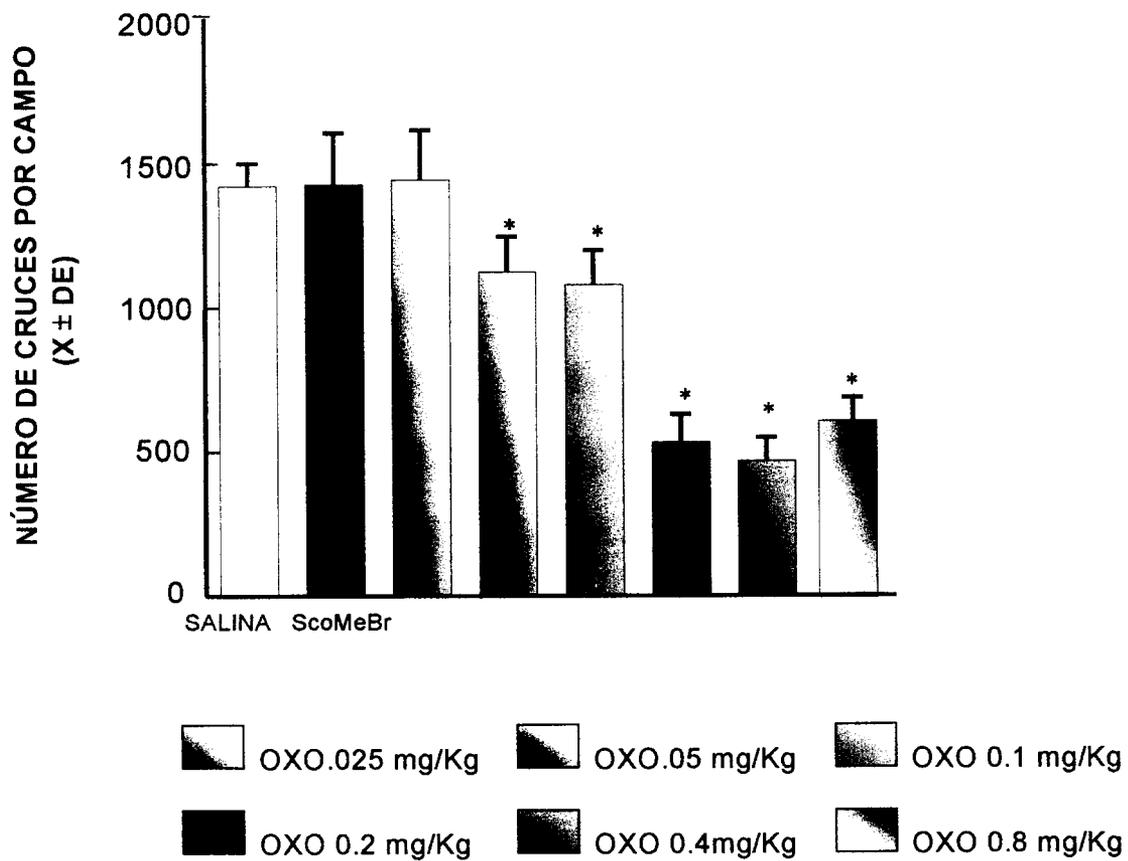


Fig. 13. Efecto de diferentes dosis de oxotremorina sobre la actividad locomotora de los hámsters. Obsérvese una disminución en la actividad motora, en forma dependiente de la dosis de oxotremorina al compararse con los grupos control. \* $p < 0.05$ , \* $p > 0.01$ . ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba post hoc de Dunn.

## Administración de Apomorfina

La administración de apomorfina incrementó en los hámsters el número de series copulatorias y con ello la frecuencia de eyaculación, ( $p < 0.05$ ), en comparación con los sujetos controles (Figura 14 A).

El aumento significativo en el número de eyaculaciones efectuadas por los sujetos se manifestó antes ( $p < 0.05$ ) pero no después de la primera intromisión larga (Figura 14 B).

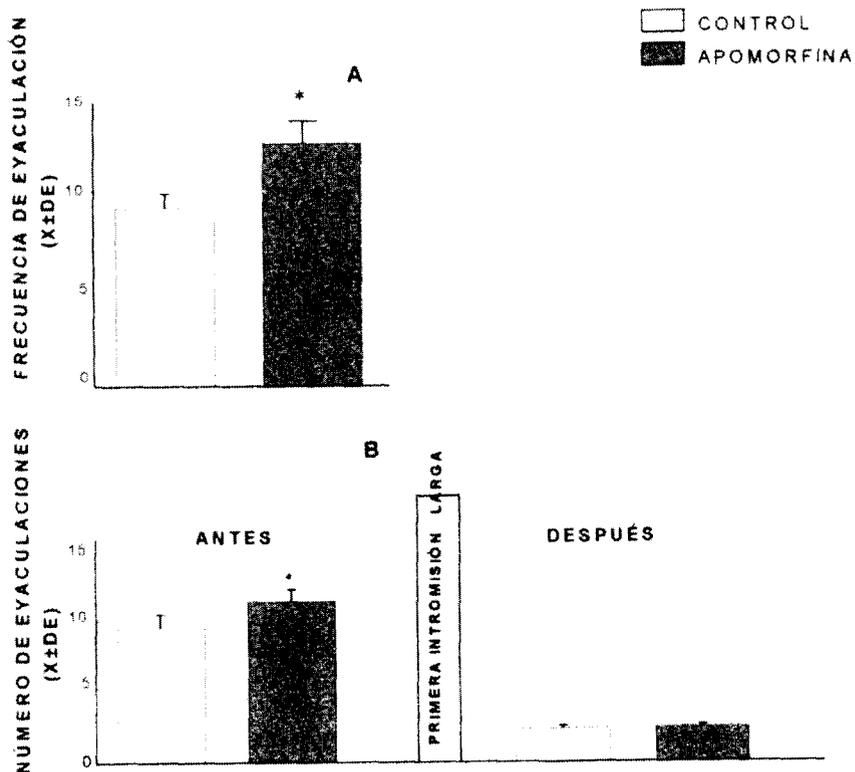


Fig.14 Efecto de la administración de apomorfina, 0.025 mg/Kg, sobre la frecuencia de eyaculación (A) presentada por los hámsters en una prueba de conducta sexual de 30 min. En el panel (B) se observa el número de eyaculaciones presentes antes y después de la ocurrencia de la primera intromisión larga. \* $p < 0.05$  al compararse con los sujetos controles, "U" de Mann-Whitney.

Las latencias de monta, de intromisión y de eyaculación en la primera serie copulatoria no se modificaron con la administración de apomorfina. Sin embargo, las latencias de eyaculación mostraron una reducción significativa ( $p < 0.05$ ) desde la segunda serie copulatoria hasta la última serie realizada en el periodo de registro de conducta sexual (Figura 15 A).

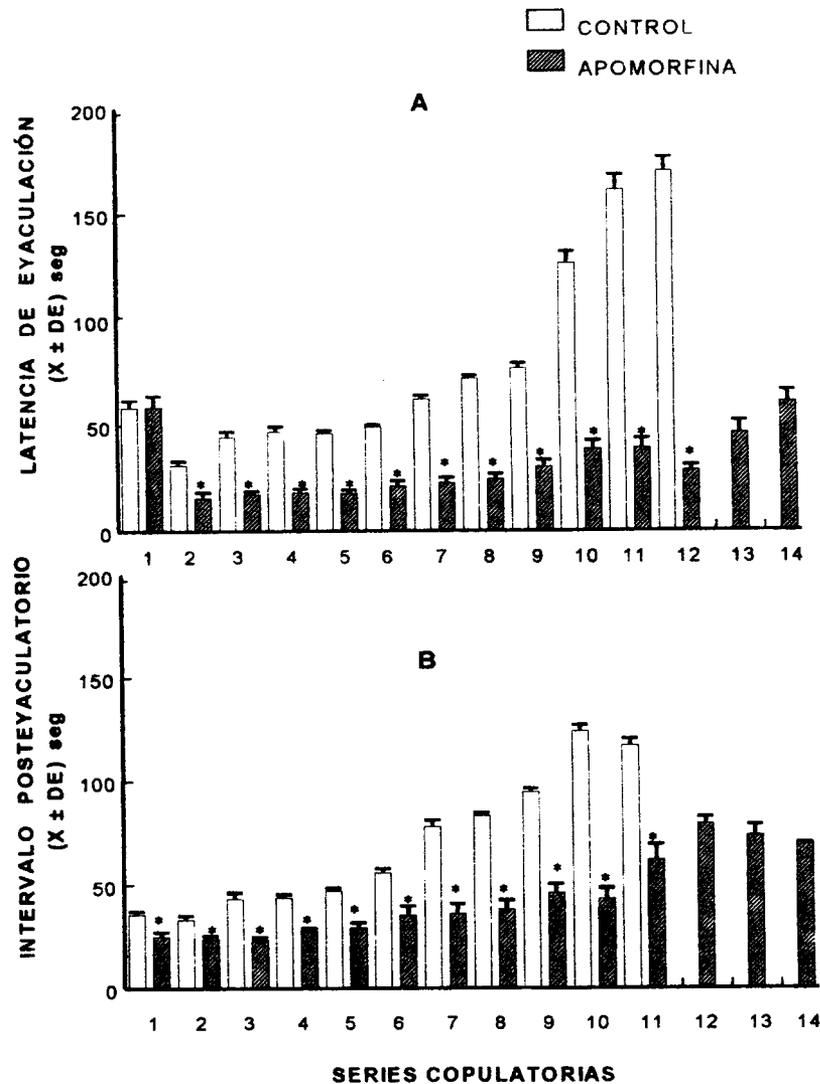


Fig.15 Efecto de la administración de apomorfina, 0.025 mg/Kg, sobre las latencias de eyaculación (A) y los intervalos posteyaculatorios (B) en cada una de las series copulatorias realizadas por los hámsters. Nótese la reducción significativa en ambos parámetros, inducida por la apomorfina. \* $p < 0.05$  al compararse con el grupo control, ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida por una prueba post hoc de Dunn.

En forma similar el intervalo posteyaculatorio fue significativamente menor ( $p < 0.05$ ) en todas las series copulatorias, en los sujetos con la administración de apomorfina en comparación con los sujetos controles, como se puede observar en la Figura 15 (B).

El número de montas y de intromisiones que preceden a la eyaculación disminuyó significativamente ( $p < 0.05$ ) en la primera serie copulatoria en los Ss tratados con apomorfina en comparación con los Ss control. Los números de montas se mantuvieron sin cambio hasta la novena serie copulatoria y a partir de esa serie empezaron a aumentar. Sin embargo, siguieron siendo menores en comparación con los sujetos controles (Figura 16 A).

Por su parte el número de intromisiones también se redujo significativamente ( $p < 0.05$ ) en la primera serie copulatoria, manteniéndose con valores similares al de los Ss controles de la segunda a la quinta serie y empezó a aumentar en la sexta serie copulatoria, pero fue significativamente menor que el de los Ss control que mostraron un aumento muy marcado de este parámetro en las últimas seis series copulatorias (Figura 16 B).

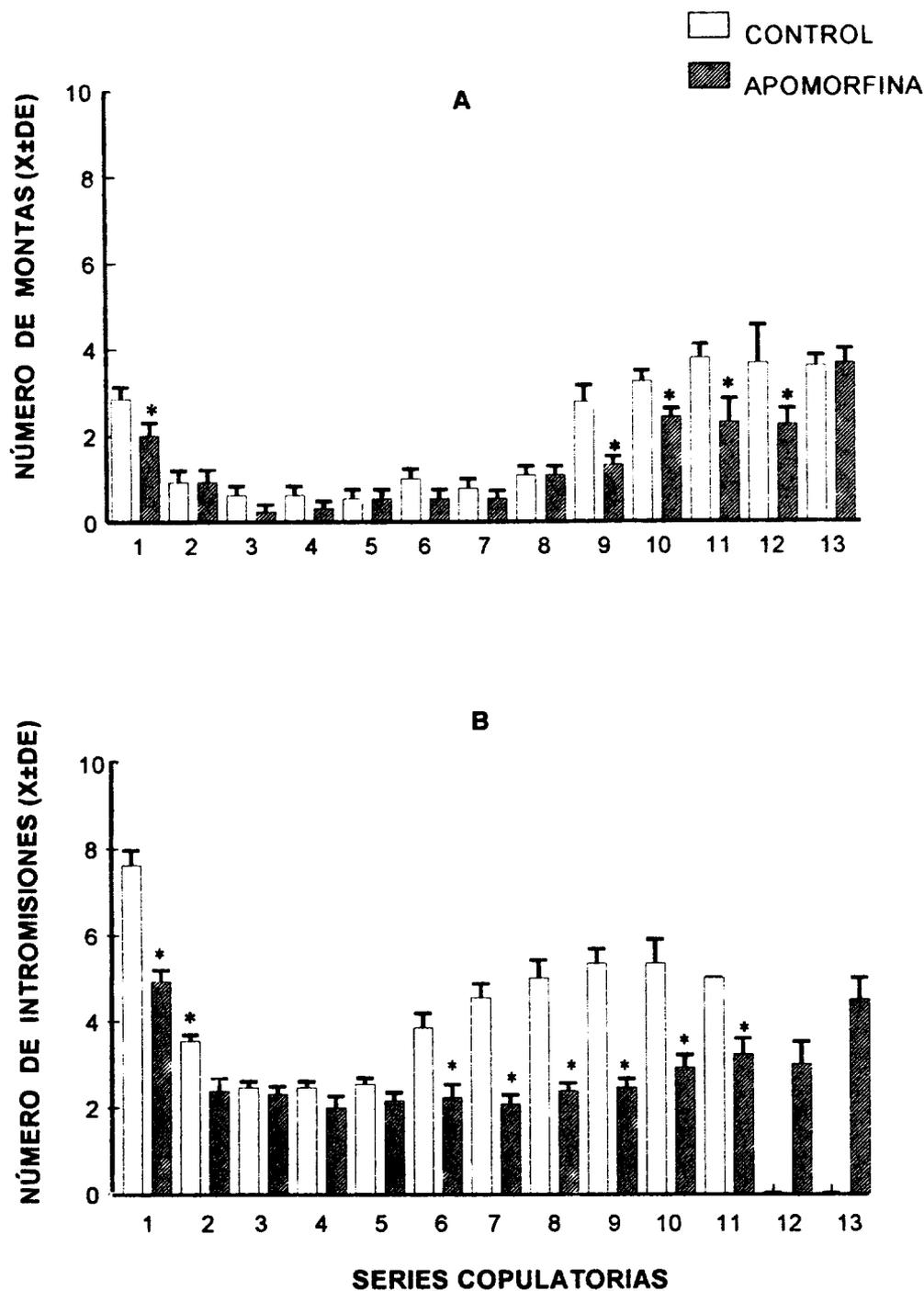


Fig. 16. Número de montas y de intromisiones realizadas por los hámsters bajo la administración de apomorfina, 0.025 mg/Kg. Nótese la reducción significativa en ambos parámetros en la primera y en las últimas series copulatoria. \* $p < 0.05$  ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba post hoc de Dunn.

Con respecto a la tasa de aciertos, no se presentaron diferencias entre el grupo tratado con apomorfina y el grupo control en las primeras series copulatorias, realizadas por los hámsters, durante el registro de CSM. Sin embargo, en la onceava

y doceava serie copulatoria se presentaron valores significativamente mayores ( $p < 0.05$ ) al compararse con el grupo control (Figura 17).

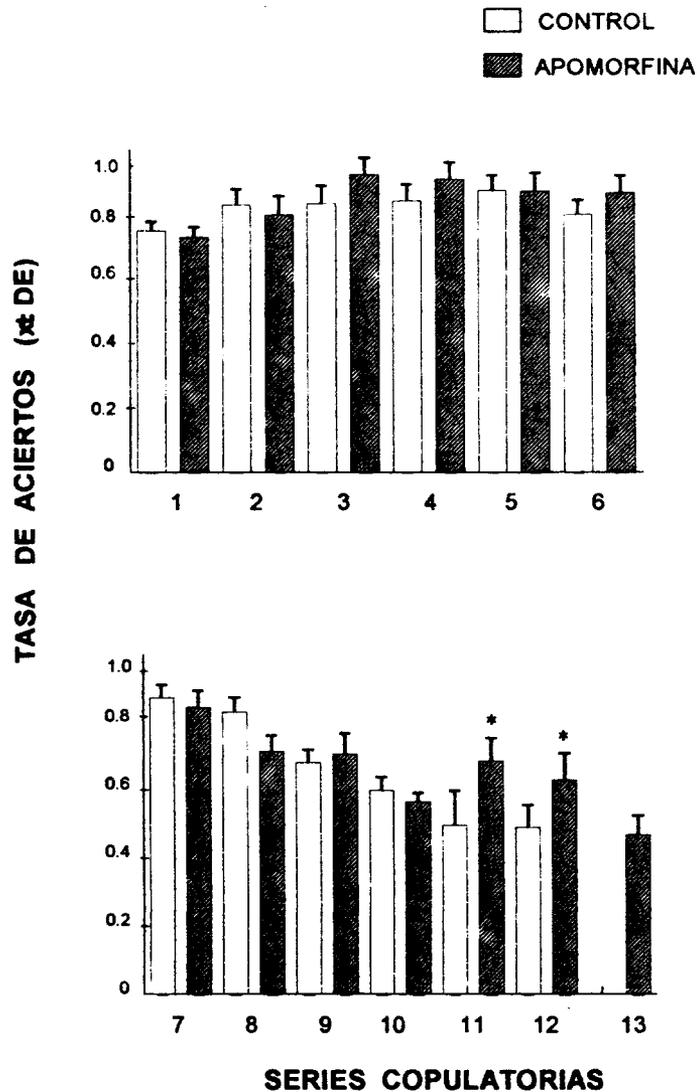


Fig. 17. Efecto de la administración de apomorfina, 0.025 mg/Kg, sobre la tasa de aciertos presentado por los hámsters en una prueba de conducta sexual de 30 min. Obsérvese la diferencia significativa, únicamente, en la onceava y doceava serie copulatoria al compararse con el grupo control. \* $p < 0.05$  ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba post hoc de Dunn.

El intervalo interintrusión, se redujo significativamente ( $p < 0.01$ ) en las primeras cinco series copulatorias al compararse con el grupo control. Esta disminución

significativa ( $p < 0.01$ ) se presentó nuevamente de la décima a la doceava serie copulatoria (Figura 18).

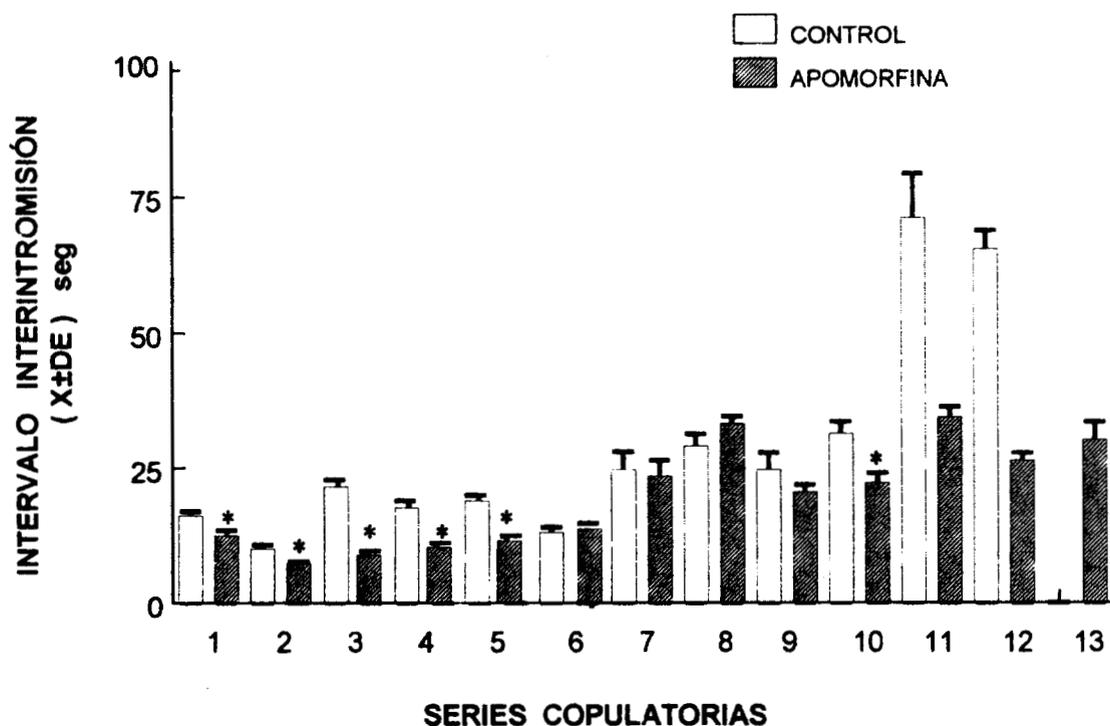


Fig. 18. Se presenta el intervalo interintrromisión en cada una de las series copulatorias, realizadas por los Ss tratados con apomorfina, 0.025 mg/Kg, y los Ss control. Obsérvese la disminución de este parámetro en las primeras y últimas series copulatorias al compararse con el grupo control. \* $p < 0.01$  ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba post hoc de Dunn.

En cuanto al número y latencia de la intrromisión larga no se observaron diferencias significativas en estos parámetros, en los sujetos bajo la administración con apomorfina y los hámsters control, que presentaron intrromisiones largas.

Sin embargo, el 60 % de los Ss con la administración de apomorfina no presentaron intrusiones largas, como se puede ver en la Figura 19.

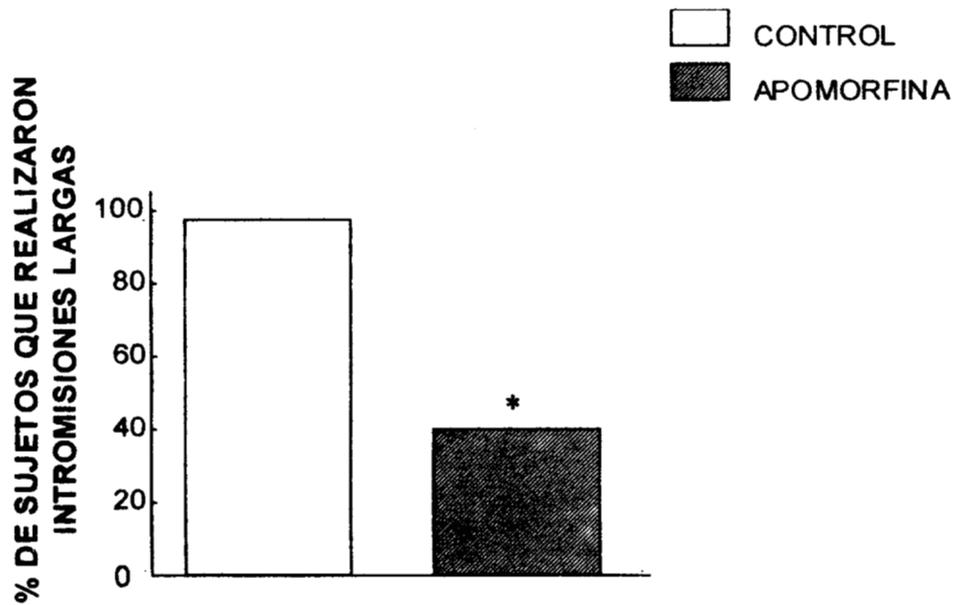


Fig. 19 Porcentaje de sujetos con conductas de intrusión larga. Obsérvese que sólo el 40 % de los Ss tratados con apomorfina, 0.025 mg/Kg, presentó esta conducta. \* $p < 0.05$  al compararse con los Ss control. Chi-cuadrada.

## Administración de 80H-DPAT

Al administrar el fármaco, serotoninérgico 80H-DPAT se observó una facilitación en el despliegue de la conducta sexual masculina. Efecto que se observa en la Figura 20, presentándose una reducción significativa ( $p < 0.05$ ) en las latencias de monta, de intromisión y de eyaculación en la primera serie copulatoria, al compararse con los Ss control.

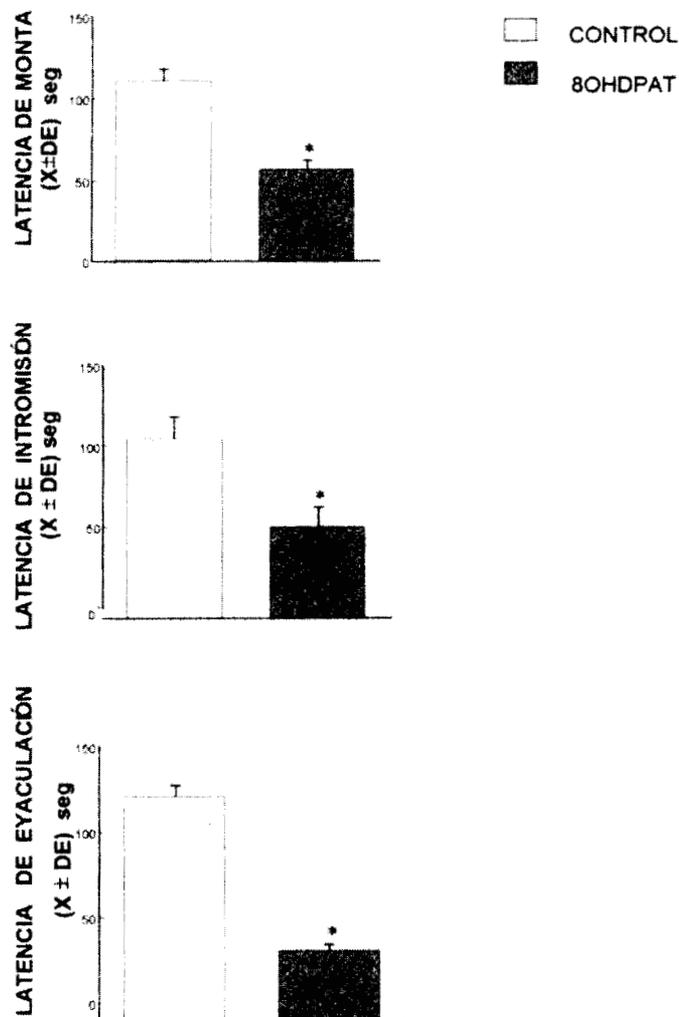


Fig.20. Efecto de la administración de 80HDPAT sobre la latencia de monta, de intromisión y de eyaculación. Nótese la disminución significativa en todos los parámetros al compararse con los Ss controles. \* $p < 0.01$  "U" Mann Whitney .

En cuanto a la frecuencia de eyaculación se observó un aumento significativo ( $p < 0.01$ ) en el número de eyaculaciones realizadas por los Ss con la administración de 8OH-DPAT (Figura 21 A). Este efecto global se debió a un aumento en el número de eyaculaciones presentadas tanto antes como después de la intromisión larga, siendo estadísticamente diferente al compararse con los hámsters control ( $p < 0.01$ ), como se observa en la Figura 21 B.

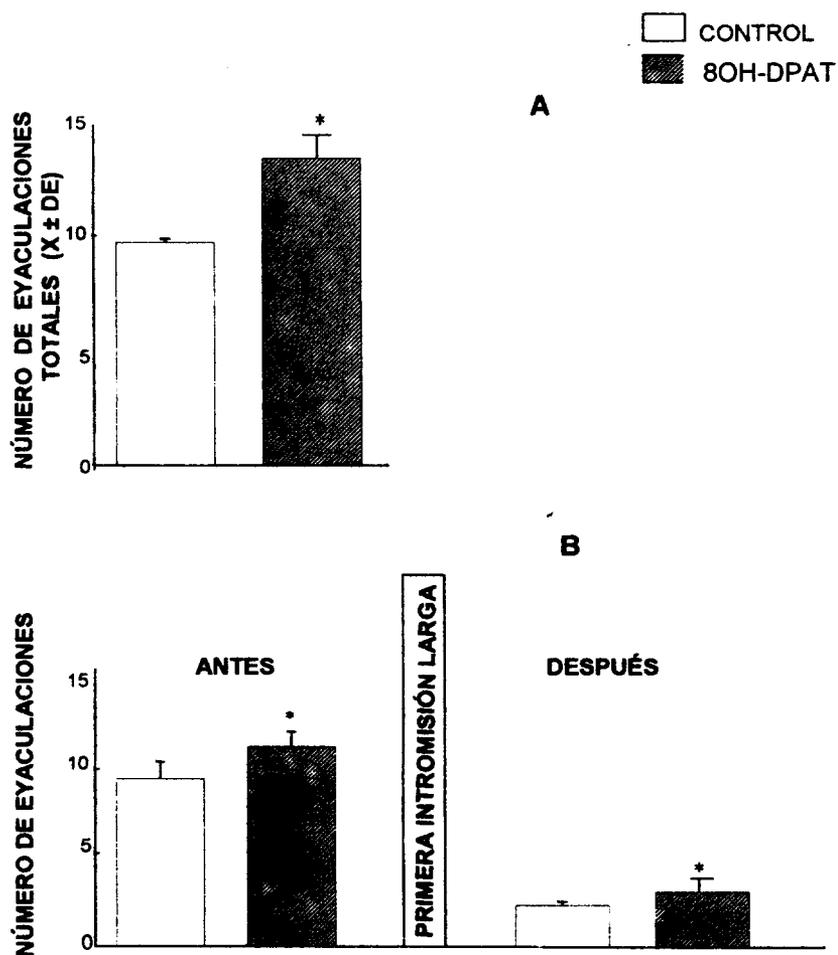


Fig. 21. Efecto de la administración de 8OHDPAT, 0.0625 mg/Kg, sobre el número de eyaculaciones totales (A) y el número de eyaculaciones presentadas antes y después de la ocurrencia de la primera intromisión larga. Obsérvese el aumento significativo en estos parámetros al compararse con el grupo control. \* $p < 0.01$  "U" de Mann-Whitney.

La latencia de eyaculación y el intervalo posteyaculatorio de cada una de las series copulatorias fue significativamente menor ( $p < 0.01$ ) en los Ss tratados con 8OH-DPAT y la actividad copulatoria se siguió presentando por un periodo mayor en los sujetos tratados con 8OH-DPAT que en los Ss del grupo control (Figura 22).

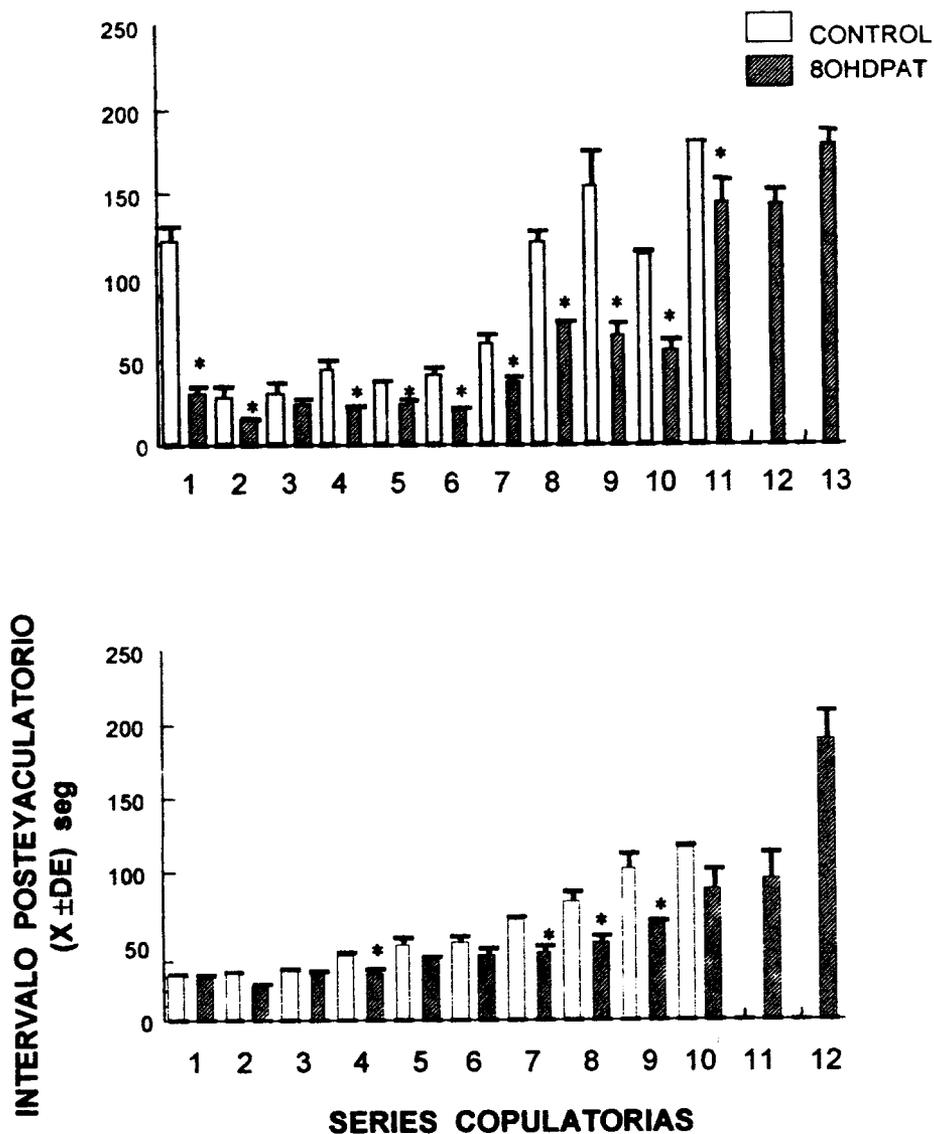


Fig. 22. Efecto 8OH-DPAT, 0.0625 mg/kg, sobre la latencia de eyaculación e intervalo posteyaculatorio mostrado en cada una de las series copulatorias. Obsérvese la disminución de estos parámetros al compararse con el grupo control  $*p < 0.01$ . ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba post hoc de Dunn.

Con respecto al número de montas y de intromisiones, en los sujetos tratados 8OH-DPAT, se observó una disminución significativa ( $p < 0.01$ ) en ambos parámetros, presentándose desde la primera serie copulatoria. Sin embargo este efecto no se presentó en el número de montas de la sexta y novena serie copulatoria (Figura 23 A y B).

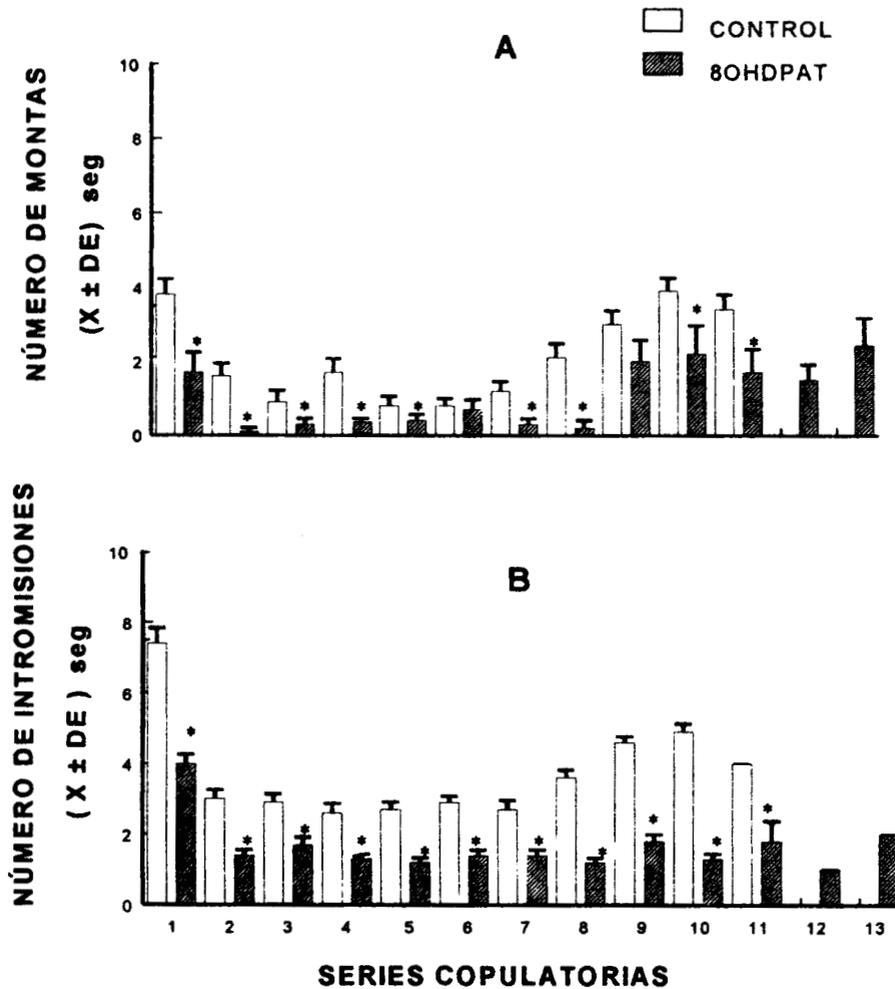


Fig.23 Efecto de 8OHDPAT, 0.0625 mg/Kg, sobre el número de montas y de intromisiones en cada una de las series copulatorias. Nótese la disminución en estos parámetros al compararse con los Ss control. \* $p < 0.01$ . ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba post hoc de Dunn.

En cuanto a la latencia y número de intrusiones largas se pudo observar que la administración de 8OH-DPAT no tuvo efecto significativos sobre estos parámetros, como se observa en la Figura 24.

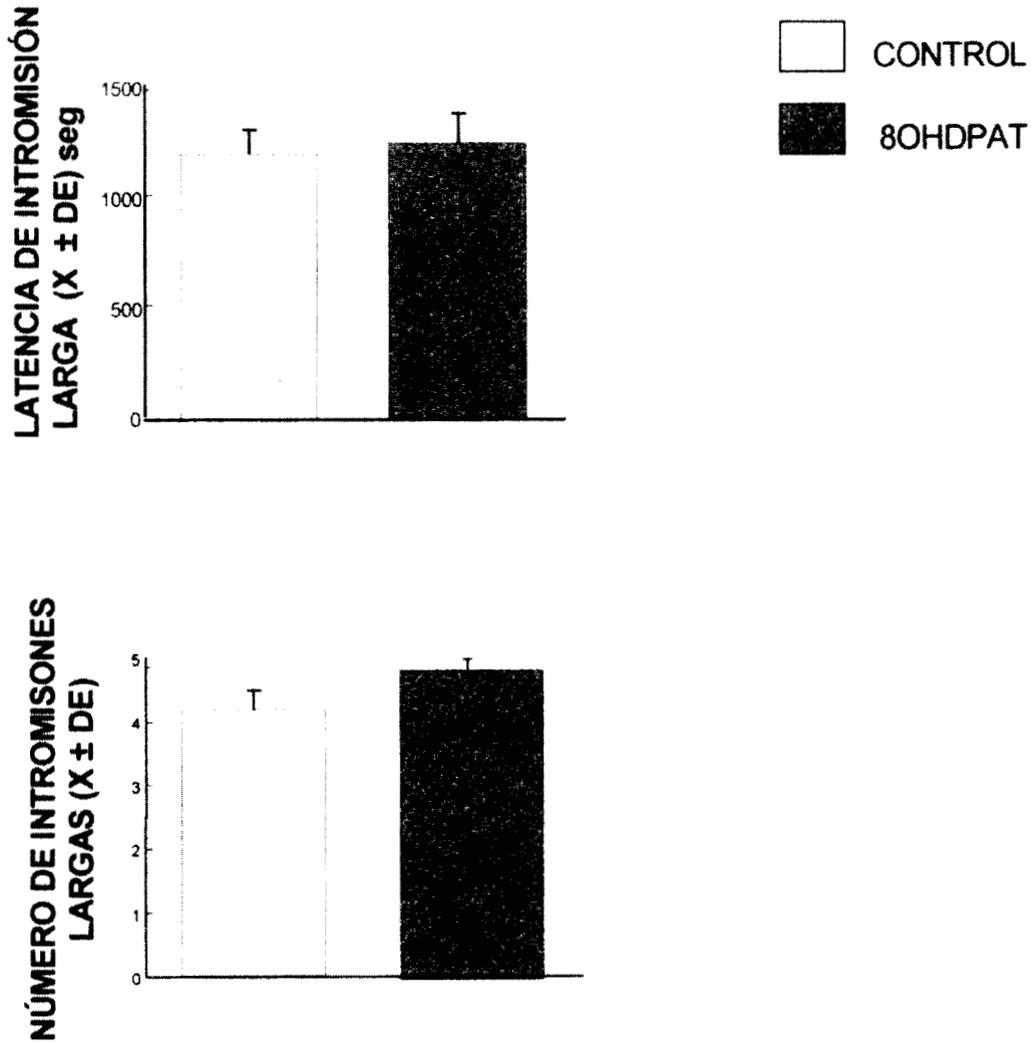


Fig 24 Efecto de la administración de 8OHDPAT sobre la latencia y número de intrusiones largas. Obsérvese que no existe diferencia en los valores de estos parámetros entre los Ss tratados con 8OHDPAT y los sujetos del grupo control. "U" de Mann-Whitney

, cuanto a la tasa de aciertos, se pudo observar que los hámsters tratados con 8OH-DPAT presentaron valores significativamente mayores ( $p < 0.01$ ) en las primeras y últimas series copulatorias, que los presentados por los Ss control, (Figura 25).

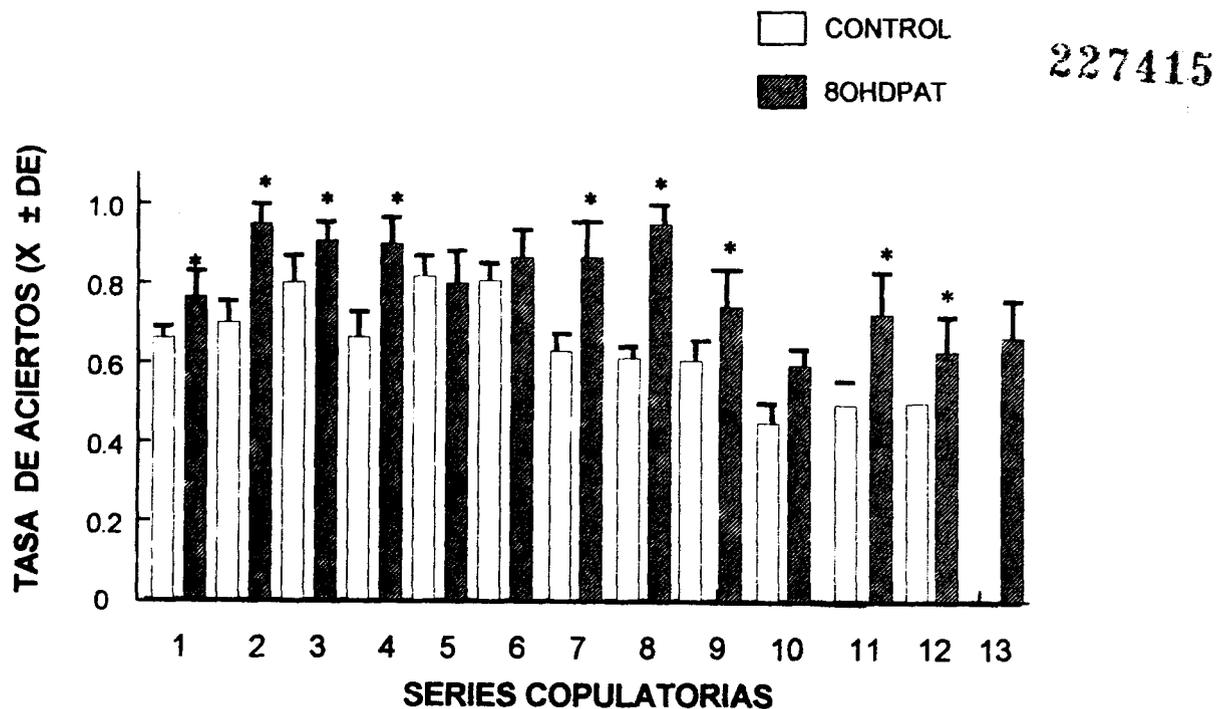


Fig. 25. Efecto de la administración de 8OH-PAT, 0.0625 mg/Kg, sobre la tasa de aciertos en las series copulatorias realizadas por los hámsters en una prueba de conducta sexual de 30 min. Nótese el incremento significativo en este parámetro en las primeras y últimas series copulatorias, al compararse con el grupo control. \* $p < 0.01$ . ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba post hoc de Dunn.

El intervalo interintromisión, presentó una reducción significativa ( $p < 0.01$ ) en algunas series copulatorias al compararse con el grupo control (Figura 26 A). Esta disminución significativa ( $p < 0.01$ ) se presentó, nuevamente, en la séptima, novena y onceava series copulatorias (Figura 26 B)

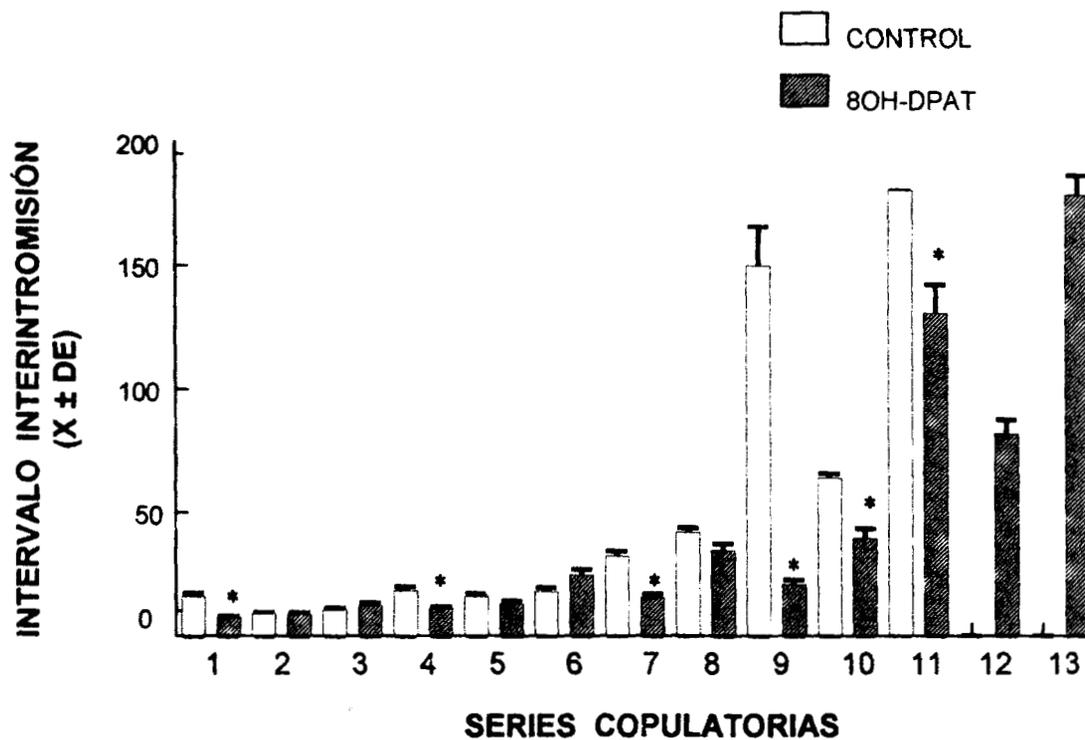


Fig. 26. Se presenta el intervalo interintromisión en cada una de las series copulatorias, realizadas por los Ss tratados con 8OH-DPAT, 0.0625 mg/Kg, y los Ss control. Obsérvese la disminución de este parámetro en las primeras y últimas series copulatorias al compararse con el grupo control. \* $p < 0.01$  ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba post hoc de Dunn.

Debido a que se ha reportado que la 8OH-DPAT administrada en dosis altas en la rata produce el síndrome serotoninérgico, se hicieron registros de actividad locomotora en otro grupo de sujetos tratados con las dosis de 0.125 y 0.250 mg/Kg, por espacio de 30 min, observándose un aumento significativo ( $p < 0.01$ ) en la actividad locomotora de los hasmters tratados con las dosis de 0.125 y 0.250 mg/Kg, al compararse con los sujetos del grupo control (Figura 27).

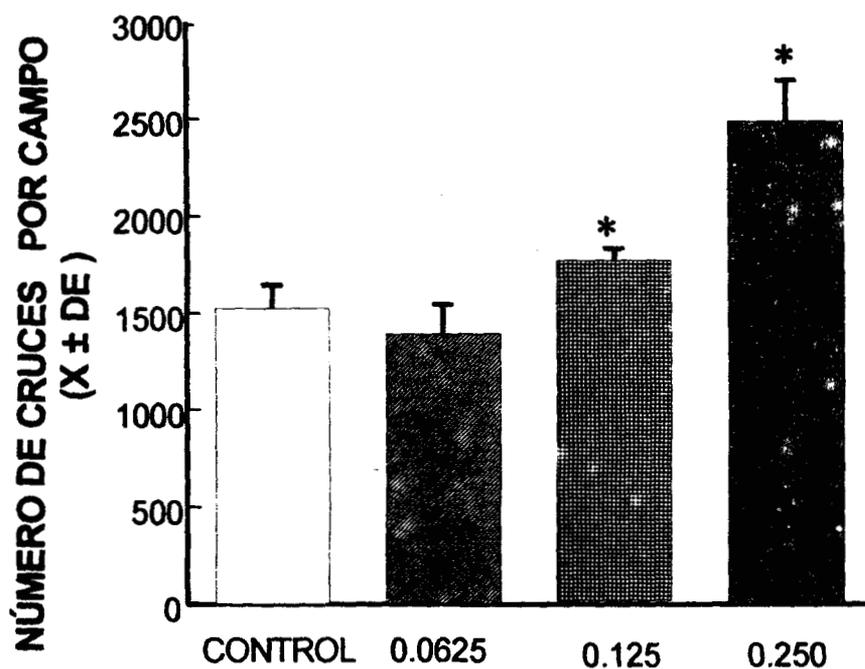


Fig.27. Efecto de diferentes dosis de 8OH-DPAT, sobre la actividad locomotora de los hámsters. Obsérvese un aumento en la actividad motora, en forma dependiente de la dosis de 8OH-DPAT al compararse con el grupo control. \* $p > 0.01$ . ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba post hoc de Dunn.

En el grupo de hámsters tratados con las dosis de 0.125 y 0.250 mg/Kg se presentó el síndrome serotoninérgico, caracterizado por la rigidez y extensión de las extremidades delanteras; además de movimientos motores estereotipados. Debido a la presencia de este síndrome serotoninérgico en los hámsters con las dosis antes mencionadas, los Ss no desplegaron conducta sexual.

Los resultados sobre el efecto de los diferentes fármacos en los parámetros de la conducta sexual, descritos anteriormente, son sintetizados en la Tabla 2. En esta tabla se señala el resultado de los diferentes fármacos sobre los componentes:

motivacional y ejecutorio que regulan la expresión de la conducta sexual. Los parámetros que pueden estar representando ambos componentes son difíciles de separar, pues en algunos de éstos es necesaria la interacción de ambos componentes para que se lleve a cabo la conducta sexual; por ejemplo para que se realice la conducta de intromisión es necesaria la fase ejecutoria para la realización de respuestas motoras y genitales, que permitirán en el macho el movimiento pélvico repetitivo y alternante, además de las respuestas genitales para la localización e inserción en el orificio vaginal. No obstante, si el sujeto no está motivado no podrá tener éxito en la ejecución de esta conducta. Lo mismo ocurriría para la ejecución de la eyaculación y de la intromisión larga. Sin embargo, la facilitación o inhibición en los parámetros de la latencia de monta (LM); intromisión (LI); eyaculación (LE) y de intromisión larga (LIL), además del intervalo posteyaculatorio (III), son considerados como reflejo del estado en que se encuentra el componente motivacional. Se señala en la Tabla 2 con flechas amarillas aquellos parámetros que no se pueden separar completamente y con las flechas azules los parámetros que muestran, únicamente, el componente motivacional.

Por otro lado, los indicadores que muestran el estado en el componente ejecutorio los hemos considerado como la facilitación o inhibición en los parámetros de número de montas (NM); intromisiones (NI); intromisiones largas (NIL); frecuencia de eyaculación (FE); número de eyaculaciones realizadas antes y después de la primera intromisión larga (Núm. Eyac. A/D), además de la tasa de aciertos (TA), señalados en la Tabla 2 con las flechas rojas.

Tabla 2. Efecto de los diferentes fármacos administrados, sobre los parámetros analizados a lo largo del registro de conducta sexual. Obsérvese la facilitación que ejercieron los fármacos sobre el componente motivacional (flechas azules hacia abajo) y ejecutorio (flechas rojas hacia arriba), además de la interacción de ambos componentes (flechas amarillas). (2da,4ta, 5ta, 6ta y 7ma= serie copulatoria)

	% DE Ss COPULAN	% DE Ss IL	LM	LI	LE	LII	IPE	III	NM	NI	NIL	FE	NÚM. Eyac A/D	TA
Yohimbina ANTAGONISTA De receptores presinápticos $\alpha_2$	↑		↓	↓	↓	↓	↓ 7ma		↓	↓	↑	↑	↗	↑
8OH-DPAT AGONISTA De receptores presinápticos (5HT1A)	↑		↓	↓	↓		↓ 4ta	↓ -5 y 6	↓	↓		↑	↕	↑
Oxotremorina AGONISTA De receptores muscarínicos	↓		↑	↑	↑		↑							
			<b>0.2, 0.4 y 0.8 mg/Kg</b>											
Apomorfina AGONISTA De receptores (D2)	↑	↓			↓ 2da		↓	↓	↓	↓		↑	↕	

## **VIII. Discusión**

De los datos obtenidos podemos observar que la administración de yohimbina, apomorfina y 8OH-DPAT ejerció un efecto facilitador sobre la expresión y curso temporal de la conducta sexual en el hámster macho. Sin embargo este efecto facilitador presenta diferencias importantes, entre los fármacos administrados, en los diferentes parámetros de la conducta copulatoria analizados.

En la rata, la administración de yohimbina induce facilitación de la conducta sexual masculina aún en ratas castradas (Clark, 1983), actuando principalmente sobre la latencia de monta e intervalo posteyaculatorio (Clark, 1984). Los cambios inducidos en ratas, con la misma dosis que se utilizó en el hámster, administradas por vía intracerebroventricular como intraperitoneal, provoca una disminución en la latencia de monta, de intromisión y de eyaculación, además de aumentar la frecuencia de eyaculación (Sala y cols.,1990). También, se ha reportado que la yohimbina administrada en la misma dosis, reduce el número de eyaculaciones necesarias para llegar a la saciedad sexual (Koskinen y cols., 1991). Estos datos demuestran una facilitación del componente motivacional y del componente ejecutorio.

En el presente estudio y usando la misma dosis reportada para la rata, la administración de yohimbina también, aceleró la secuencia o curso temporal de la conducta copulatoria, induciendo un efecto facilitador en las latencias de monta, intromisión y eyaculación, además de reducir el intervalo posteyaculatorio de la cuarta a la onceava serie copulatoria, lo que se interpreta como un aumento del componente motivacional.

Por otro lado, se presentó una disminución en el número de respuestas de monta y de intromisión, en todas las series copulatorias, que precedieron a la conducta de eyaculación, aumentando así la tasa de aciertos. Al presentarse la cópula más rápido, en los Ss tratados con yohimbina, una vez que efectuaron varias eyaculaciones, se redujo la latencia de las intromisiones largas, demostrándose que es necesaria la ejecución de varias eyaculaciones para que se presente la primera intromisión larga. Además se presentó un aumento en el número de eyaculaciones y de intromisiones largas después de la primera intromisión larga. El incremento en el número de intromisiones largas sugiere que los sujetos presentan un alto nivel del componente motivacional y de ejecución, misma que les permite continuar la interacción copulatoria pese a que las respuestas de eyaculación requieran de una estimulación mecánica mayor, dada por la persistencia de la inserción peneana intravaginal (por periodos mayores) y por la realización de movimientos pélvicos para alcanzar el umbral necesario para que se desencadene la conducta de eyaculación.

Estos resultados sugieren que el bloqueo de los receptores presinápticos  $\alpha_2$  noradrenérgicos, por un lado facilita el inicio de la cópula y por el otro acelera la cópula cuando ésta se ha iniciado, influyendo así, tanto en el componente motivacional como en el componente de ejecución. Confirmando las observaciones en la rata, de otros grupos de investigadores (Chambers y Phoenix, 1989). No se descarta la posibilidad de que la yohimbina interactúe también con los receptores serotoninérgicos (Millamn y cols., 2000). De tal forma que los efectos mostrados por yohimbina, también pudieran estar dados por una estimulación serotoninérgica.

En cuanto a la apomorfina, se ha reportado que ejerce efectos estimuladores sobre la conducta sexual masculina en especies como la rata, el mono rhesus e inclusive en humanos (para una revisión ver: Melis y Argiolas, 1995). En ratas, se ha observado que estos efectos dependen de la dosis y de la vía de administración. Así, se sabe que la apomorfina reduce las latencias de intromisión y de eyaculación, interpretado como una estimulación del componente motivacional (Melis y Argiolas, 1995).

Por otro lado, se sabe que la actividad dopaminérgica en el núcleo acumbens está relacionada con las conductas anticipatorias de la conducta sexual, mientras que la actividad dopaminérgica en el área preóptica media está relacionada con la actividad copulatoria (Pfaus y Phillips, 1991). También se ha reportado que en la rata, la cópula repetida hasta llegar a la saciedad sexual está asociada con niveles elevados de actividad dopaminérgica en el área preóptica (Mas y cols., 1995).

En este estudio, el efecto de la administración de apomorfina redujo la latencia de eyaculación, a partir de la segunda serie copulatoria, y una reducción del intervalo posteyaculatorio en todas las series copulatorias. El efecto en ambos parámetros es interpretado como una facilitación del componente motivacional.

Los sujetos que recibieron la apomorfina realizaron un número mayor de eyaculaciones antes de presentarse las intromisiones largas, manteniéndose facilitado el componente ejecutorio. Sin embargo, el porcentaje de sujetos que presentaron intromisiones largas disminuyó después de la administración de apomorfina, lo que sugiere un efecto diferente, al de yohimbina, sobre las intromisiones largas, de tal

forma que la actividad dopaminérgica pudiera estar regulando la presencia de la intromisión larga.

Estos resultados sugieren, que en el hámster, los efectos inhibitorios que se establecen después de la cópula repetida *ad libitum* requieren de una disminución en la actividad dopaminérgica para estar presentes.

Por otro lado, se ha observado el incremento de la inmunoreactividad a C-Fos en la amígdala, el núcleo de la cama de la estria terminalis y el área preóptica media, cuando a los machos se les permite copular hasta la presencia de las intromisiones largas (Kollack y Newmann, 1997). Sugiriendo que hay un circuito entre estos núcleos que son activados por la cópula repetida (Parfitt y Newman, 1998). De tal forma que para que se presenten las intromisiones largas, es posible que la actividad dopaminérgica disminuya en este circuito.

En la rata, los efectos de 8OH-DPAT reportados sobre la conducta sexual masculina, son una reducción en el número de intromisiones que preceden a la eyaculación, una reducción en la latencia de eyaculación y en el intervalo posteyaculatorio, datos que sugieren una facilitación del componente motivacional (Ahlenius y cols., 1981). También se ha observado que las características de los movimientos pélvicos realizados durante las conductas copulatorias no se ven modificadas por la administración de 8OH-DPAT, de tal forma que no altera este componente ejecutorio (Morali y Larsson, 1984).

Por otro lado, se ha demostrado que la administración de 8OH-DPAT en la rata inhibe los reflejos genitales ex cópula, principalmente las erecciones espontáneas (Schnur y cols., 1989). También se ha observado que la administración intratecal de

8OH-DPAT reduce la latencia de eyaculación, el número de intromisiones para llegar a la eyaculación y el intervalo interintromisión (Lee y cols., 1990). En estudios similares pero con la administración de 8OH-DPAT en el área preóptica, núcleo acumbens y el rafe dorsal, se observó una disminución en el número de montas y de intromisiones antes de llegar a la eyaculación. Además de que se reduce la latencia de eyaculación, pero no se observa un efecto facilitador sobre el intervalo posteyaculatorio (Fernández-Guasti y cols., 1992).

Estudios similares se han realizado en otras especies como el mono reshus (Pomerantz y cols., 1993) y el conejo (Agmo y cols., 1991), observándose un efecto facilitador del 8OH-DPAT sobre la conducta sexual masculina.

Los efectos facilitadores después de la administración 8OH-DPAT sobre la conducta sexual masculina en el hámster, se presentaron en la latencia de eyaculación y en el intervalo posteyaculatorio, en las últimas series copulatorias, presentándose una facilitación del componente motivacional.

Por otro lado, se observó una reducción significativa en el número de montas y de intromisiones que precedieron a la eyaculación, reduciéndose el umbral a la eyaculación. Además, se presentó un aumento en el número de eyaculaciones totales durante el registro de CSM de 30 min, datos que sugieren una facilitación del componente ejecutorio. Sin embargo, no se modificó la latencia y número de intromisiones largas, implicando que la actividad serotoninérgica no regula la presencia y número de intromisiones largas.

Al analizar los registros de actividad locomotora en los hámsters con la administración de 8OH-DPAT en dosis de 0.125 y 0.250 mg/Kg, los datos confirman

las observaciones realizadas por otros investigadores (Arvidsson y cols., 1981; Tricklebank, 1985; Berendsen y cols., 1989), la presencia del síndrome serotoninérgico con una estereotipia motora que impidió la interacción sexual en el hámster.

Nuestros datos concuerdan con los reportados anteriormente, de tal forma que en el hámster también se manifiesta el efecto facilitador de 8OH-DPAT sobre la conducta sexual masculina.

La participación de la acetilcolina en la expresión de la conducta sexual masculina es controversial. De tal forma que existen estudios en donde se reporta que la acetilcolina estimula la conducta copulatoria (Retana y cols., 1993), mientras que otros grupos de investigación sugieren que la acetilcolina inhibe la conducta copulatoria (Ahlenius y Larsson, 1985).

Utilizando diferentes dosis de oxotremorina, tanto en ratas macho sexualmente expertas como inexpertas, se observó que las dosis altas facilitan la expresión de la conducta sexual masculina, presentándose una disminución en el número de intromisiones y en la latencia de eyaculación e incrementando la frecuencia de eyaculación, sugiriendo una facilitación en el componente ejecutorio (Retana y cols., 1993). Además se sabe que tanto los receptores muscarínicos  $M_1$  y  $M_2$ , así como la enzima acetilcolinesterasa se encuentran localizados en el área preóptica media (Luine y cols., 1983), estructura importantemente implicada en la expresión de la conducta sexual.

En nuestro estudio los efectos de oxotremorina también fueron dosis dependientes, pero a diferencia de la rata, en el hámster se presentó una incapacidad para copular con las dosis altas. Sin embargo, al analizar los datos de la

actividad locomotora con las mismas dosis empleadas para los registros de CSM, observamos que la oxotremorina disminuyó la actividad motora de los hámsters con las dosis de 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 y 0.8 mg/Kg, de tal forma que consideramos que esta alteración en la expresión de la conducta sexual es debida a un impedimento motor y a un efecto central sobre las estructuras implicadas en la regulación de la CSM.

En base a los resultados obtenidos y descritos en este estudio, surge la posibilidad de proponer un modelo que trata de explicar la participación de la noradrenalina, la dopamina, la serotonina y la oxotremorina sobre el componente motivacional y el componente ejecutorio, estimulando (+) o inhibiendo (-) las estructuras supraespinales y espinales implicadas en la expresión de la conducta sexual masculina en el hámster. La información presentada está basada en estudios realizados en la rata macho para explicar los mecanismos neurales de las respuestas apetitivas y consumatorias (Everii, 1990; Rose, 1990). De acuerdo con estos datos, la información sensorial exteroceptiva olfativa, visual, auditiva y táctil, viajan por las vías sensoriales aferentes hasta la corteza sensorial y motora y de ahí proyectarse a centros que participan en la integración de la motivación sexual, como son la amígdala conticomedia, el área preóptica media, el núcleo de la cama de la estria terminalis, el área tegmental ventral y el núcleo acumbens, entre otras, los que generan a su vez la activación de los ganglios basales y estos a su vez a estructuras del tallo como la sustancia nigra y la región locomotora mesencefálica, las cuales a su vez tienen influencia sobre la médula espinal para generar las respuestas motoras y genitales, necesarias para la realización de respuestas ejecutorias como la intromisión.

El modelo propuesto se compone por dos fases que son: el componente motivacional y el componente ejecutorio, ambos necesarios para la expresión de la conducta sexual masculina.

Estos componentes recibirán la estimulación (+) por un aumento en la transmisión noradrenérgica, dada por la efecto de yohimbina, este aumento a su vez permitirá una facilitación sobre el componente motivacional y el ejecutorio. Estos mismos componentes a su vez son facilitados por la transmisión serotonérgica, dada por el efecto de la 8OH-DPAT, observándose una mayor facilitación del componente ejecutorio (++), mientras que la actividad dopaminérgica estimula aún más (++) el componente ejecutorio, efecto observado por la administración de apomorfina (Figura 28).

Por otro lado, la acetilcolina no parece tener una influencia estimuladora sobre el componente motivacional y ejecutorio, sino que tiene una influencia inhibitoria (-) sobre estos componentes (Figura 28).

La interacción que se establezca entre ambos componentes permitirá, por un lado el inicio de la cópula y por el otro el mantenimiento de la conducta sexual en el hámster macho.

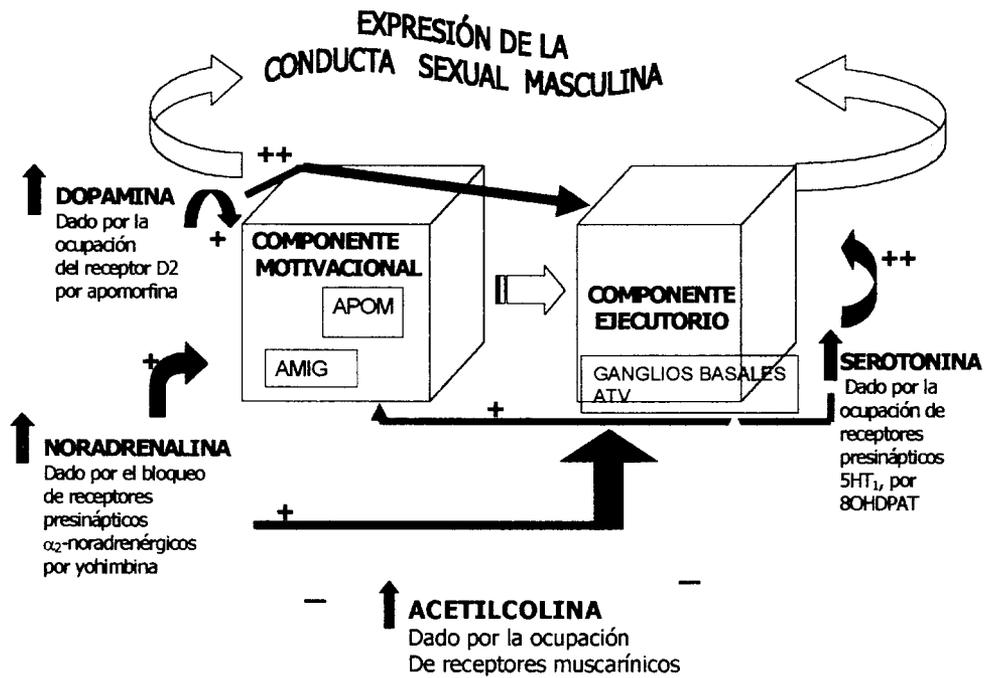


Fig. 28. Modelo esquemático que muestra el componentes motivacional y componente ejecutivo y las posibles relaciones que se establecen entre los diferentes fármacos administrados, para la expresión de la conducta copulatoria en el hámster. El aumento en la transmisión noradrenérgica, serotoninérgica y dopaminérgica estimulan ambos componentes, no así la acetilcolina

## **IX. CONCLUSIONES**

El aumento en la transmisión noradrenérgica facilita la expresión de la conducta sexual masculina en el hámster, en particular en el número de series eyaculatorias y en la presencia de las Intromisiones largas.

La expresión de la conducta sexual en el hámster, es facilitada por el aumento en la actividad dopaminérgica.

El aumento en los niveles de serotonina facilita la conducta sexual en el hámster.

La acetilcolina no facilita la expresión de la conducta sexual en el hámster macho.

La extenuación en el hámster esta regulada por la estimulación noradrenérgica y dopaminérgica, prolongando la actividad copulatoria y postergando la inhibición de esta conducta.

## **X. Referencias**

Alder, NT. (1978) Social and environmental control of reproductive processes in animals. In: Sex and behavior, status and prospectus. McGill, TE, Dewsbury, DA and Sachs, BD (Eds.) Plenum Press, NY.

Agmo, A. (1976). Cholinergic mechanisms and sexual behavior in the male rabbit. *Psychopharmacology* 51:43-45.

Agmo A, Contreras, J.L y Paredes RG. (1991). Receptores de serotonina 1A y 1B y conducta sexual en el conejo. XXXIV Congreso Nacional de Fisiología. Colima, México,

Ahlenius, S., Larsson, K y Svensson, L. (1980) Further evidence for an inhibitory role of central 5-HT in male rat sexual behavior. *Psychopharmacology (Berlin)* 68:217-222.

Ahlenius, S., Larsson, K., Svensson, L., Hjorth, S., Carlsson, A., Lindberg, P., Wikstrom, H., Sanchez, D., Arvidson, LE., Hacksell, U y Nilsson, LG. (1981) Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behavior. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 15:785-792

Ahlenius, S. and Larsson, K. (1984) Lisuride, LY-141865, and 8-OHDPAT facilitate male rat sexual behavior via a nondopaminergic mechanism. *Psychopharmacology.*, 99: 279-286

Ahlenius, S.; Larsson, K. (1985) Central muscarinic receptors and male rat sexual behavior: Facilitation by oxotremorine but not arecoline or pilocarpine in methscopolamine pretreated animals. *Psychopharmacology (Berl.)* 87: 127-129.

Alcock, KJ. (1979) *Animal Behavior. An evolutionary approach.* Sinauer Associates. Inc. Sunderland, Mass. 1-38 pp.

Arteaga M y Morali, G. (1997) Characteristics of the motor and genital copulatory responses of the male hamster. *J. Physiol. Paris.* 91:6,311-316.

Arteaga M.; Motte Lara, J.; Velázquez Moctezuma J. (2000) Temporal pattern of recovery from sexual satiety in male golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Physiol. Behave.* 68:591-594.

Arvidsson, L.E., Hacksell, U., Nilsson, J,L., Hjorth, S., Carlsson, A., Lindberg, P., Sanchez, D., Wikström, H. (1981) 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin, a new centrally acting 5-hydroxytryptamine receptor agonist. *J.Med.Chem.* 24:921-923.

Beach, FA y Jordan, L. (1956) Sexual exhaustion and recovery in the rat. *Q.J.Exp.Psychol.*, 8:121-133.

Beach, F.A. (1967). Cerebral and hormonal control of reflexive mechanism involved in copulatory behavior. *Physiol.Rev.*, 47:289-316.

Berendsen, H.M., Jeck, F., Broekkamp, C.L. (1989) Selective activation of 5-HT<sub>1A</sub> receptors induces lower lip retraction in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 33:821-827.

Bitran, DG., Holmes, GM., Hull, EM and Lookingland, KJ. (1986 ) On the relative roles of pre- vs. postsynaptic dopamine receptors in the regulation of male rat copulatory behavior. *Soc Neurosci Abstr.*, 12: 835.

Bitran, DG. and Hull, E. (1987) Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev.*, 11:365-389.

Bigmani G. (1966). Pharmacological influences on mating behavior in the male rat. *Psychopharmacology.* 10:44-58.

Bunnell, BN; Boland, BD y Dewsbury, DA. (1976) Copulatory behavior of golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Behav.*, 61:180:206.

Butcher, LL., Butcher SG and Larsson, K. (1969) Effects of apomorphine (+)-amphetamine, and nialamide on tetrabenazine-induced suppression of sexual behavior in the male rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 7:283-288.

Chambers, KC. y Phoenix, CH. (1989) .Apomorphine, deprenyl and yohimnine fail to increase sexual behavior in the rhesus males. *Behav. Neurosci.*, 103:816-823.

Clark, J. (1983) Monoaminergic modulation of copulation in male rats: PhD Thesis. Stanford University.

Clark, JT., Smith ER, Davidson, JM. (1984) Enhancement of sexual motivation in male rats by yohimbine. *Science*, 225:847-849.

Clark, JT y Smith ER (1987) Effects of apomorphine on sexual behavior in young and middle-aged rats. *Neurobiol. Aging*, 8:153-157.

Devor, M. (1973). Components of mating dissociated by lateral olfactory tract transection in male hamster. *Brain. Res.*, 64:437-441.

Dewsbury, DA. (1971) Copulatory behavior of male rats following reserpine administration. *Psychon, Sci.*, 22:177-178.

Dewsbury, DA. (1972) Effects of tetrabenazine on the copulatory behavior of male rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 17:221.

Deswsbury, DA. (1979) Description of sexual behavior in research on hormone behavior interactions. In: Beyer C. (Ed), Endocrine control of sexual behavior. Raven Press, NY, pp 3-33.

Dohanich, GP., Witcher j, Weaver D, Clemens L.(1982). Alteration of muscarinic binding in specific brain areas following estrogen treatment. *Brain. Res*, 241:347-350.

Doty, RL., Carter, CS y Clemens, LG. (1971). Olfactory control of sexual behavior in male and early androgenized female hámsters. *Horm. Behav.*, 2:325-335.

Durán, I., Gil, L y Cueva-Rolón, R. (2000) Masculine copulatory behavior is facilitated by intrathecally administred muscarine. *Exp. Brain. Res.* 134:490-496.

Everitt, B. (1990). Sexual motivation: A neural and behavioral analysis of the mechanisms underlying appetitive and copulatory responses of male rats. *Neurosc. Biobehav. Rews.* 14:217-232.

Feldman, R.S., Meyer, J.S., Quenzer, L.F. (1997). Priciples of Neuropsychopharmacology. Sinauer Associates, Inc. Suderland, Massachusetts.

Fernández-Guasti A, Escalante AL, Ahlenius, S, Hillegaart, V y Larsson,K. (1992) Stimulation of 5HT1A and 5HT1B receptors in brain regions and its effects on male rat sexual behavior. *Eur. J.Pharmacol.* 210:121-129.

Ferrari, F y Giuliani, D. (1994). The selective D<sub>2</sub> dopamine receptor antagonist eticlopride counteracts the ejaculation praecox inducedby the selctive D<sub>2</sub> dopamine antagonist SND 919 in the rat. *Life Sci.*, 55:1155-1162.

Floody, OR y Pfaff, DW. (1977) Communication among hámsters by high-frequency acoustic signals: II. Determinants of calling by females and males. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 91:807-819.

Gessa, GL., Tagliamonte, A., Tagliamonte, P. y Brodie, BB. (1970) Essential role of testosterone in the sexual stimulation induced by p-chlorophenylalanine in male animals. *Nature*, 227:616.

Haensel, S.M. (1998) Serotonergic modulation of sexual behavior in male rats and men. *Medische technologie en research*. Published by the Köchel Society. p.p: 13-37.

Hull, EM., Bitran, D., Pehek, EA., Warner, RK Band, LC and Holmes, M. (1986) Dopaminergic control of male sex behavior in rats: Effects of an intracerebrally-infused agonist. *Brain Res.*, 370: 73-81.

Hull, EM., Bitran, D., Pehek, EA., Holmes, GM., Warner, RK., Band, LC and Clemens, LG. (1988a) Brain localization of cholinergic influence on male sex behavior in rats: Agonists. *Pharmacol Biochem Behav.*, 31: 169-174.

Hull, EM., Bitran, D., Pehek, EA., Holmes, GM., Warner, RK., Band, LC and Clemens, LG. (1988b) Brain localization of cholinergic influence on male sex behavior in rats: Angonists. *Pharmacol Biochem Behav.*, 31: 175-178.

Johnson, DN y Diamond, M. (1969) Yohimbine and sexual stimulation in the male rat. *Physiol. Behav.*, 4:411-413.

Kevetter, GA y Winans,SS. (1981) Efferents of the corticomedial amygdala. *J.Comp. Neurol.*, 197:81-98.

Kollack WS and Newmann SW. (1997) Mating-induced expression of C-Fos in the male Syrian Hámster brain: role of experience, pheromones and ejaculations. *J Neurobiol* 32:481-501.

Koskinen, I.; Hendricks, S.; Yells, D.; Fitzpatrick, D.; Graber, B. (1991) Yohimbine and naloxone: effects on male rat sexual behaviour. *Physiol. Behav.* 50:589-593.

Kow, LM, Malsbury, CW y Pfaff, DW. (1976) Lordosis in the male golden hámster elicited by manual stimulation: Characteristics and hormonal sensitivity. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 90:26-40.

Leavitt, F. (1969) Drug induced modifications in sexual behavior and open field locomotion of males rats. *Physiol. Behav.* 4:677-683.

Lee RI, Smith ER, Mas, M, Davidson, JM. (1990) Effects of intrathecal administration of 8OHDPAT on genital reflexes and mating behavior in male rats. *Physiol.Behav.* 47:665-669.

Lehman, MN., Powers, JB y Winans, SS. (1983) Stria terminalis lesions alter the temporal pattern of copulatory behavior in the male golden hamster. *Behav. Brain. Res.*, 8:109-128.

Lehman, MN., Winans, SS y Powers, JB. (1980) Medial nucleus of the amygdala mediates chemosensory control of male hamster sexual behavior. *Science.*, 210:557-560.

Luine, V., Park, D., Tong, J., Reis, D., McEwen, B. (1983) Immunocytochemical demonstration of increased choline acetyltransferase concentration in rat preoptic area after estradiol administration. *Brain.Res.*, 191:273-277.

Malmnas, CO. (1973) Monoaminergic influence on testosterone activated copulatory behavior in the castrated male rat. *Acta Physiol Scand (Suppl.)*, 395: 1-128.

Malmnas, CO. (1976) The significance of dopamine versus, other catecholamines, for 1-DOPA induced facilitation of sexual behavior in the castrated male rat. *Pharmacol Biochem Behav.*, 4: 521-526.

Mas M., Fumero B., Fernandez Vera J.R., Gonzalez Mora J.L. (1995) Neurochemical correlates of sexual exhaustion and recovery as assessed by in vivo microdialysis. *Brain Res.* 675:13-19.

McEwen, BS. (1981) Neural gonadal steroid actions. *Science.*, 211:1303-1310.

McEwen, BS., Davis, PG., Parsons, B. and Paff, DW. (1979) The brain as a target for steroid hormone action. *Annu Rev Neurosci.*, 2: 65-112.

Meisel, RL. and Sachs, BD. (1994) The physiology of male sexual behavior. In: Knobil E and Neill JD (Eds.), *The physiology of reproduction*, Raven Press, NY, pp 3-105.

Melis, M.R.; Argiolas, A. (1995) Dopamine and Sexual Behaviour. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 19:1:19-38.

Mendelson, SD y Gorzalka, BB. (1985) Serotonin antagonist pirenperone inhibits sexual behavior in the male rat: Attenuation by quipazine. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 22:565-571.

Millan MJ, Newman Tancredi A, Audinot V, Cussac D, Ljeune F, Nicolas JP, Coge F, Galizzi JP, Boutin JA, Rivet JM, Dekeyne A, Gobert A. (2000) Agonist and antagonist actions of yohimbine as compared to fluparoxan at alpha(2)-adrenergic receptors, serotonin (5HT)(1A), (5HT)(1B), 5HT (1D) and dopamine D(2) and D(3) receptors. Significance for the modulation of frontocortical monoaminergic transmission and depressive states. *Synapse* 35:2:79-95.

Moralí G and Larsson, K. (1984) Differential effects of a new serotonergic drug, 8OHDPAT, on copulatory behavior and pelvic thrusting pattern in the male rat. *Pharmacolo.Biochem. Behav.* 20:185-187.

Moralí, G y Beyer C. (1992). Motor aspects of masculine sexual behavior in rats and rabbits. En: *Adv. Study. Behav.*, 21:201-238.

Noble, RG. (1979 a) The sexual responses of the female hámster: A descriptive analysis. *Physiol.Behav.*, 23:1001-1005.

Noble, RG. (1979 b) Limited coital stimulation facilitates sexual responses of the female hámster. *Physiol.Behav.*, 23:1007-1010.

Nock, B. and Feder, HH. (1981) Neurotransmitter modulation of steroid action in target cells that mediate reproduction and reproductive behavior. *Neurosci Biobehav Rev.*, 5:437-447.

Olsen K., Edwards E, SchetcherN, Whalen R. (1988) Muscarinic receptors in preoptic area and hypothalamus: effects of ciclicity, sex and estrogen treatment. *Brain. Res.*, 448: 223-229.

Parfitt DB and Newman SW. (1998) Fos-Immunoreactivity within the extended amygdala is correlated with the onset of sexual satiety. *Hormones and Behavior* 34:17-29

Pfaus JG., Phillips AG. (1991) Role of dopamine in anticipatory and consummatory aspects of sexual behaviour in the male rat. *Behav. Neurosci.* 105:5:727-743.

Pollack, EI y Sachs, BD. (1975) Excitatory and inhibitory effects of stimulation applied during the postejaculatory interval of the male rat. *Behav. Biol.*, 17:177-186.

Pomerantz, SM Hepner, BC and Wertz. (1993) Serotonergic influences on male sexual behavior of rhesus monkey: effects of serotonin agonist. *Psychopharmacology* 111:47-54

Powers, JB., Newman, SW y Bergondy, ML. (1987). MPOA and BNST lesions in male syrian hamsters: Differential effects on copulatory and chemoinvestigatory behaviors. *Behav. Brain. Res.*, 23:181-195.

Retana-Márquez, S., Domínguez-Salazar, E and Velázquez- Moctezuma, J. (1993) Muscarinic and nicotinic influences on masculine sexual behavior in rats: Effects of oxotremorine, scopolamine, and nicotine. *Pharmacol Biochem Behav.*, 44(4): 913-917.

Rose, J. (1990) Forebrain influences on brainstem and spinal mechanisms of copulatory behavior: a current perspective on Frank Beach's contribution. *Neurosc. Biobehav. Revs.* 14:207-215.

Sachs, B.D. y Barfield, R. J. (1974). Copulatory behavior of male rats given intermittent electric shocks: Theoretical implications. *J.Comp. Physiol. Psychol.*, 86:607-615.

Sala, M., Braida, D., Leone, M.P., Calcaterra, P., Monti, S., Gori, E. (1990) Central effect of yohimbine on sexual behavior in the rat. *Physiol. Behav.* 47:165-173.

Schnur, S.L., Smith, E.R., Lee, R.L., Mas, M., Davidson, J.M. (1989) A component analysis of the effects of DPAT on male rat sexual behavior. *Physiol. Behav.* 45:897-901.

Smith, E.R., Lee, R.L., Schnur, S.L. and Davidson J.M. (1987) Alpha2-adrenoreceptor antagonist and male sexual behaviour: I. Mating Behaviour. *Physiol. Behav.* 41:7-14.

Soulairac, M.L. (1963) Étude expérimentale des régulations hormono-nerveuses de comportement sexuel du rat mâle. *Ann. Endocrinol.*, 24 (Suppl.1):1

Tagliamonte, A Fratta, W., del Fiacco, M y Gessa, GL. (1974) Possible stimulatory role of brain dopamine in the copulatory behavior of male rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2:257.

Tagliamonte, A., Tagliamonte, P., Gessa, GL., y Brodie, BB. (1969) Compulsive sexual activity induced by p-chlorophenylalanine in normal and pinealectomized male rats. *Science.*, 166:1433.

Tricklebank, M.D. (1985) The behavioral response to 5-HT receptor agonists and subtypes of the central 5-HT receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 6:403-407.

Wainer, B.H., Levey A.I., Mufson, E.J. y Mesulam, M.M. (1984) Cholinergic systems in mammalian brain identified with antibodies against choline acetyltransferase. *Neurochem Int.* 6:163-182.

Wood, RI y Coolen, LM. (1997) Integration of chemosensory and hormonal cues is essential for sexual behaviour in the male syrian hamster: role of the medial amygdaloid nucleus. *Neuroscience.* 78:4, 1027-1035.

Wood, RI. (1998) Integration of chemosensory and hormonal input in the male syrian hamster brain. *Ann. NY Acad. Sci.* 30(855): 362-372.

Wolf, N.J. (1991) Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Prog. Neurobiol.* 37:475-524.

COORDINACIÓN DE SERVICIOS  
DOCUMENTALES - BIBLIOTECA

## Effects of yohimbine and apomorphine on the male sexual behaviour pattern of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*)

M. Arteaga, J. Motte-Lara, J. Velázquez-Moctezuma\*

Departamento de Biología de la Reproducción, Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa, Apartado Postal 55 535, 09340, Mexico City C.P., Mexico

Received 23 January 2001; accepted 9 October 2001

### Abstract

It has been reported that the copulatory pattern of male hamsters differs from that displayed by most rodents. Besides mount, intromission and ejaculatory patterns, male hamsters display a peculiar copulatory pattern known as long intromission (LI). This peculiar behavioural pattern emerges after the male has been allowed to ejaculate repeatedly. Although LIs have been linked to sexual exhaustion, their functional meaning and their pharmacological regulation have not yet been elucidated. In this study, the sexual behaviour pattern of male golden hamsters was analysed after the administration of yohimbine and apomorphine, drugs that selectively acts on the noradrenergic and dopaminergic system, respectively. Both drugs have proved effective in inducing facilitation of masculine sexual behaviour in several species, including rodents. Results showed that, as in rats, the administration of yohimbine and apomorphine in male hamsters seems to have a stimulatory effect on masculine sexual behaviour, although their effects differ in characteristics and in intensity. In particular, after yohimbine administration, the onset of LIs appears sooner than in control subjects and it seems that they are linked to the number of ejaculations. In addition, sexual activity seems increased after the onset of LIs, including an increase in ejaculations and in the number of LIs. On the other hand, apomorphine administration induced just a slight stimulatory effect limited to ejaculatory latency and postejaculatory interval. Concerning LIs, apomorphine induced a complete disappearance of LIs in 60% of the subjects. The full significance of these findings remains to be elucidated. © 2002 Elsevier Science B.V./ECNP. All rights reserved.

**Keywords:** Masculine sexual behaviour; Yohimbine; Apomorphine; Hamster

### 1. Introduction

Pharmacological regulation of male sexual behaviour has been studied mainly in laboratory rats (for reviews see Bitran and Hull, 1987; Larsson and Ahlenius, 1999). Thus, the copulatory pattern of rats and its regulatory factors are well characterised (for review see Meisel et al., 1994). Compared to rats, the copulatory pattern of the hamster is quite similar during the initial copulatory series, but displays a faster sequence of mounts and intromissions before each ejaculation. After repeated mating, however, a peculiar copulatory pattern emerges (Beach and Rabedeau, 1959; Bunnell et al., 1976). This copulatory pattern, known as long intromission (LI) appears after several

ejaculations, usually more than eight (Arteaga et al., 2000). It consists of a prolonged intromission (usually about 4–24 s) with intravaginal thrusting slower than that observed in the initial 'short' intromissions (Arteaga and Morali, 1997). As in other rodents, in hamsters the number of ejaculations received by the females has a direct relationship to the likelihood of becoming pregnant (Lanier et al., 1975). It has been shown that females receiving few ejaculations, became pregnant more easily if LIs were included, suggesting that LIs could trigger in the female the neuroendocrine responses to facilitate pregnancy (Huck and Lisk, 1985a,b). Concerning males, it has also been suggested that the presence of LIs are expressing an inhibitory neural process triggered by the intense copulatory activity (Arteaga et al., 2000). However, no studies are available on the mechanisms involved in the presentation of this copulatory pattern.

On the other hand, a great body of experimental

\*Corresponding author. Tel.: +52-525-804-4701; fax: +52-525-804-4704.

E-mail address: jvm@xanum.uam.mx (J. Velázquez-Moctezuma).

evidence, conducted mainly in laboratory rats, has shown that male sexual behaviour is under the control of specific neurotransmitters (for reviews see Bitran and Hull, 1987; Larsson and Ahlenius, 1999). The picture concerning monoaminergic regulation of masculine sexual behaviour has become clearer as more specific drugs have emerged. In addition, the discovery of several receptor subtypes has offered new clues for understanding these phenomena. Yohimbine, which is a selective presynaptic  $\alpha$ -2 adrenergic receptor antagonist, facilitates masculine sexual behaviour when it is administered to rats (Clark et al., 1984). Likewise, apomorphine, a dopaminergic receptor agonist, can induce either inhibition or facilitation depending on the dose, the administration route or the cerebral region in which it is injected (Hull et al., 1986).

In this study we analysed the effect yohimbine and apomorphine administration on the masculine copulatory pattern in hamsters. The main goal was to analyse the alterations of LIs after pharmacological stimulation, to verify whether this behavioural pattern is linked to the onset of an inhibitory process and whether it is influenced by the catecholaminergic system.

## 2. Experimental

Forty adult male golden hamsters (*Mesocricetus auratus*) (90–100 g bw) from our own colony, were housed in collective cages (five per cage) and kept in a controlled temperature room ( $23 \pm 2^\circ\text{C}$ ) with an inverted light–dark cycle (14 h light–10 h dark; lights on: 19:00 h). Water and food were available ad lib. Females (4 weeks old, 85–90 g bw) were used as stimuli. They were brought into oestrus by the administration of 3  $\mu\text{g}$  of estradiol benzoate (Sigma, St. Louis, MO, USA) every 48 h for at least three times, followed by 500  $\mu\text{g}$  of progesterone (Sigma), 4 h before testing. Male hamsters were rendered sexually experienced by two previous sexual behaviour tests. Only sexually active subjects (i.e. those males that ejaculated at least three times in less than 15 min) were included in the study. These observations were done on a weekly basis.

During the test for masculine sexual behaviour, male subjects (Ss) were placed individually in a Plexiglas cylinder (50 cm diameter  $\times$  42 cm high) and after an adaptation period of 5 min, an estrogenized stimulus female was presented. The test lasted for 30 min starting with the presentation of the female. As in rats, the sexual behaviour parameters recorded were: mount (ML), intromission (IL), ejaculation latencies (EL); number of mounts (NM) and intromissions (NI) preceding each ejaculation; ejaculatory frequency (EF); postejaculatory interval (PEI); interintromission interval (II) and hit rate (HR). In addition, latency (LLI) and number (NLI) of Long Intromissions were recorded, as well as the number of ejaculations displayed before and after the onset of the LI.

After the selection process, Ss were randomly assigned

to different groups and treatments. Each subject was used only once.

Group A ( $n=10$ ). Administration of yohimbine (Sigma) (2 mg/kg bw) i.p., dissolved in 0.1 ml of deionized water, 30 min before the behaviour test.

Group B ( $n=10$ ). Control, administration of deionized water injected i.p. (0.1 ml), 30 min before the behaviour test.

Group C ( $n=10$ ). Administration of apomorphine chloride (Sigma) (0.025 mg/kg bw) injected i.p., dissolved in 0.1 ml of saline, 15 min before the behaviour test.

Group D ( $n=10$ ). Administration of saline injected i.p. in 0.1 ml, 15 min before behaviour test.

Solutions were prepared fresh before each observation.

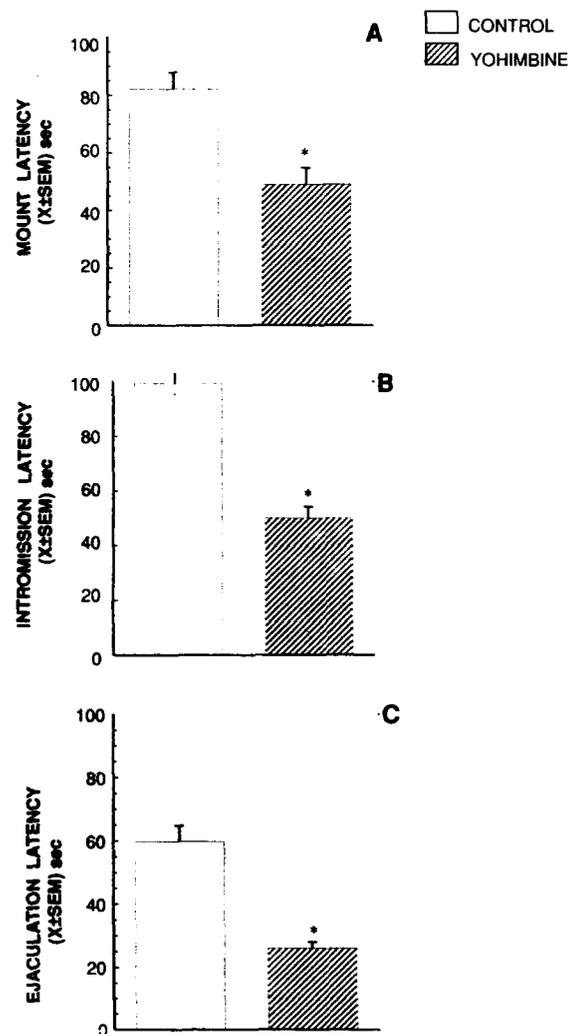


Fig. 1. Effect of the administration of yohimbine (2 mg/kg bw) on mount, intromission and ejaculation latencies of sexually experienced male hamsters. Data correspond to the first copulatory series. \*,  $P < 0.0001$  compared to control using the Mann–Whitney  $U$  test.

The doses of pharmacological agents were chosen based on previous studies performed in rats (Smith et al., 1987; Melis and Argiolas, 1995). Statistical analysis was done using the Mann–Whitney *U* test, comparing the experimental group with its control. Proportions were analysed using the  $\chi^2$  test.

### 3. Results

During the selection tests, 100% of subjects displayed three ejaculatory series in less than 15 min.

#### 3.1. Yohimbine administration

Fig. 1 shows the effect of yohimbine administration on mount (A), intromission (B) and ejaculation (C) latencies in the first ejaculatory series. As can be seen, a marked

statistically significant shortening was observed. The means of mount, intromission and ejaculation latencies were near half the mean observed in the control group.

The facilitatory effect of yohimbine administration was observed throughout the entire test. Fig. 2 shows that the mean number of mounts (A) preceding each ejaculation was significantly decreased when compared to the control group in almost all the copulatory series. Concerning the number of intromissions (B) preceding each ejaculation, there was a significant decrease in all the copulatory series.

The ejaculatory frequency was significantly increased after yohimbine administration (Fig. 3A). Nevertheless, both control and experimental subjects showed the same number of ejaculations before the presentation of the first LI (Fig. 3B). The number of ejaculations displayed after the onset of the first LI was, however, significantly higher in the subjects receiving yohimbine (Fig. 3B).

LIs were also markedly affected by the administration of

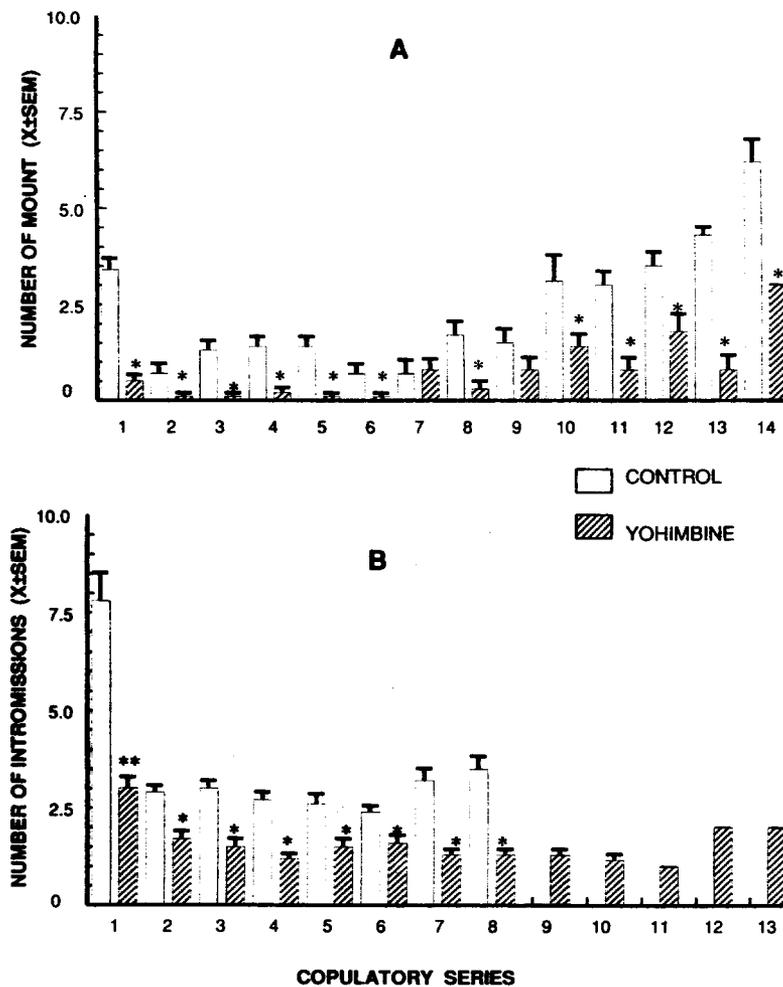


Fig. 2. Mean number of mounts (A) and intromissions (B) displayed by male hamsters treated with yohimbine (2 mg/kg bw) in the copulatory series performed in a 30-min test. \*\*,  $P < 0.0001$ , \*,  $P < 0.05$  compared to control using the Mann–Whitney *U* test.

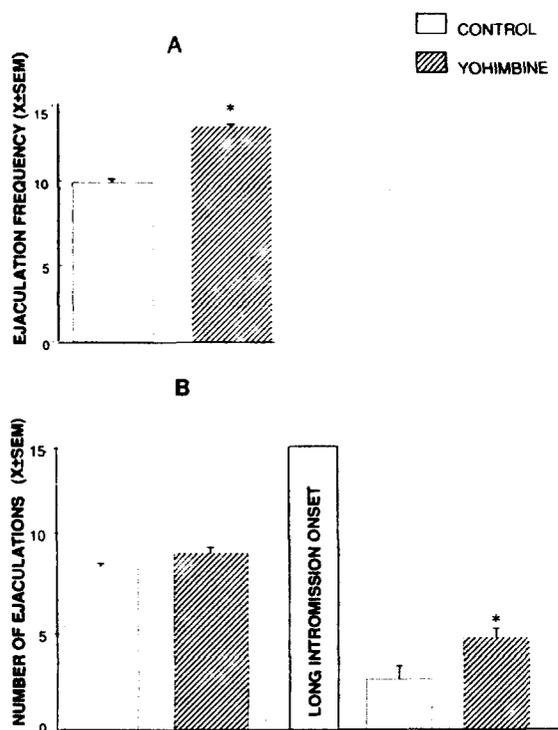


Fig. 3. Effect of yohimbine administration (2 mg/kg bw) on the ejaculatory frequency (A) of male hamsters in a 30-min test. (B) Mean number of ejaculations displayed before and after the onset of the first Long Intromission. \*,  $P < 0.001$ , compared to control using the Mann-Whitney  $U$  test.

yohimbine. Fig. 4 shows that the latency of LI was clearly diminished in the experimental Ss (Fig. 4A). In addition, the number of LIs displayed by the subjects receiving yohimbine was twice the number in the control group (Fig. 4B). One hundred percent of both control and experimental subjects display LIs (Fig. 5)

### 3.2. Apomorphine administration

The administration of apomorphine did not induce any modification in mount, intromission and ejaculation latencies in the first copulatory series. However, ejaculatory latencies became significantly shorter from the second ejaculation on and remained diminished throughout the entire test (Fig. 6A). A similar phenomenon was observed in the postejaculatory interval which was significantly lower during all the copulatory series recorded. (Fig. 6B).

Concerning the number of mounts and intromissions preceding ejaculation (Fig. 7A and B), there was a significant decrease in the first ejaculatory series. There were no differences in subsequent series, the decreasing effect reappeared in the 9th copulatory series for mounts and in the 6th copulatory series for intromissions.

Fig. 8B shows a significant increment in the number of

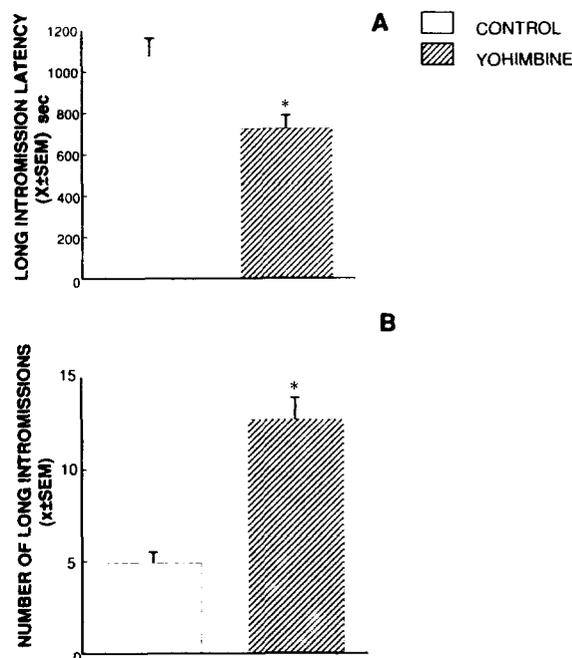


Fig. 4. Latency (A) and number (B) of Long Intromissions displayed by hamsters after the administration of yohimbine (2 mg/kg bw). \*,  $P < 0.001$  compared to control using the Mann-Whitney  $U$  test.

ejaculations displayed before the appearance of the first LI. However, there were no significant differences in the number of ejaculations displayed after the onset of the long intromission pattern (B) nor in the total ejaculatory frequency (A).

No significant differences were observed in LI latency nor the number of LIs displayed during the test, although

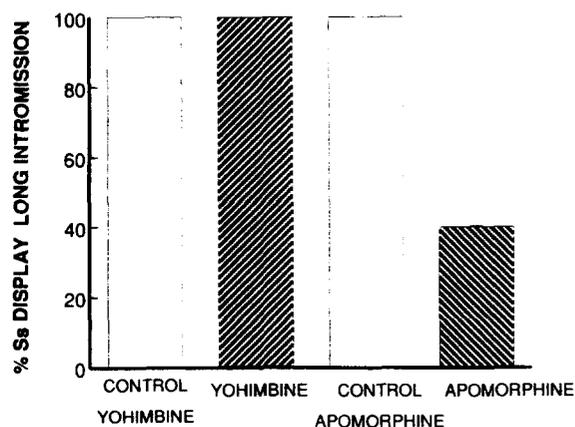


Fig. 5. Percentage of male hamsters displaying the Long Intromission pattern after approximately ten ejaculations in a 30-min test; 60% of the hamsters treated with apomorphine (0.025 mg/kg bw) did not display any LI during the recording period. \*,  $P < 0.0001$  compared to control using the  $\chi^2$  test.

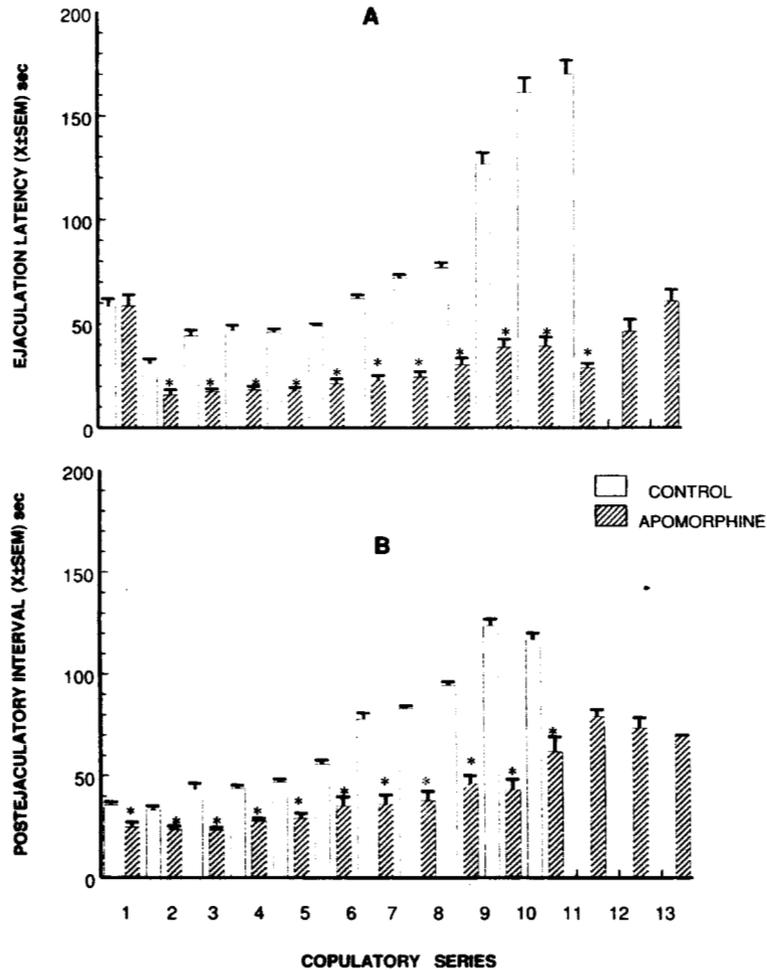


Fig. 6. Ejaculatory latency (A) and postejaculatory interval (B) after the administration of apomorphine (0.0625 mg/kg bw) in male hamsters. Results were obtained from the copulatory series displayed in a 30-min test. \*,  $P < 0.05$  compared to control using the Mann-Whitney  $U$  test.

there was a clear trend in the animals receiving apomorphine to decrease the number of long intromissions. Nevertheless, a noteworthy decrease in the percentage of subjects that displayed the Long Intromission pattern was observed. Sixty percent of the Ss receiving apomorphine failed to display LIs during the time recorded (Fig. 5).

#### 4. Discussion

The present results show that the administration of yohimbine and of apomorphine exerts an excitatory effect on masculine sexual behaviour in hamsters. However, there seem to be important differences in the effects of both drugs, not only in the intensity of the effect but also in the characteristics of the induced alterations.

In rats, administration of yohimbine induces a facilitation of masculine sexual behaviour, even in castrated

males (Clark, 1983), mainly acting on the motivational component (Clark et al., 1984). The changes induced in rats with the same dose we used were the decrease in ejaculatory latency, in the postejaculatory interval and in the intercopulatory interval (Clark et al., 1985). Although, it has been reported that yohimbine in the same dose, reduced the number of ejaculations needed to reach the criterion for sexual exhaustion (Koskinen et al., 1991).

In the present study and using the same dose reported for rats, yohimbine also induced an intense excitatory effect that was reflected in almost all the recorded parameters. Yohimbine administration induced a marked increase in ejaculatory frequency. Regarding LIs, it seems that their appearance strongly depends on the number of ejaculations. The excitatory effect of yohimbine administration makes them appear sooner than in the control group, although the number of ejaculations required for the onset of LIs was the same in both groups. In addition, the

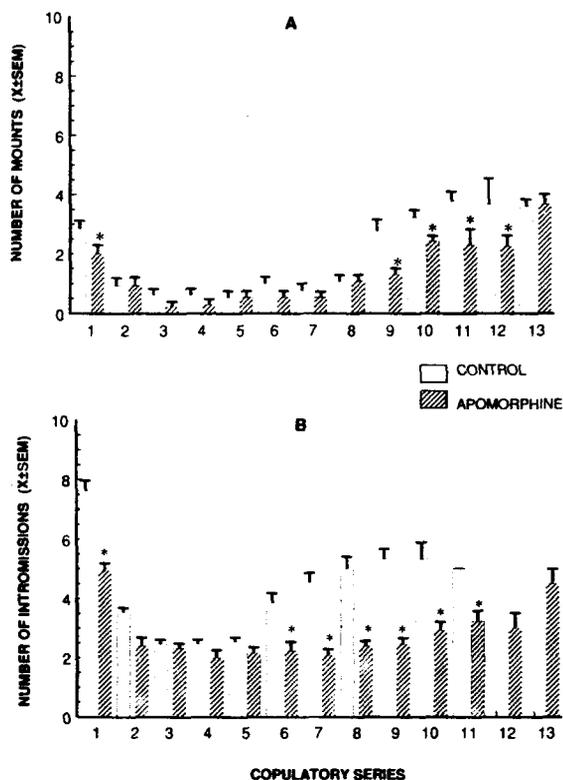


Fig. 7. Mean number of mounts (A) and intromissions (B) displayed by male hamsters treated with apomorphine (0.0625 mg/kg bw) in the copulatory series performed in a 30-min test. \*,  $P < 0.05$  compared to control using the Mann–Whitney  $U$  test.

facilitatory effect of yohimbine still remains after the onset of the LIs and is reflected mainly in the increase of the number of LIs and also by the increase in the number of ejaculations that the subject are able to display even after the onset of the LIs. So, it seems that the excitatory effect of yohimbine is capable of surmounting the inhibitory process which is supposedly represented by the presence of LIs.

Moreover, when compared to the control group, Ss receiving yohimbine seems to have an increment in activity after the onset of LI. Aside from the increase in the number of ejaculations after the first LI, there is an increment in the number of LIs which suggests that the subject has a high level of the motivational component. So, it seems that the onset of LIs depends largely on the number of ejaculations, but the number of LIs will depend on the motivation level of the subject. In addition, these results suggest that blockade of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors has no direct effect on the number of LI nor on LI latency, but that the alterations in these parameters seems to be a consequence of the overall increase in activity, although it must be mentioned that the effects of yohimbine could also

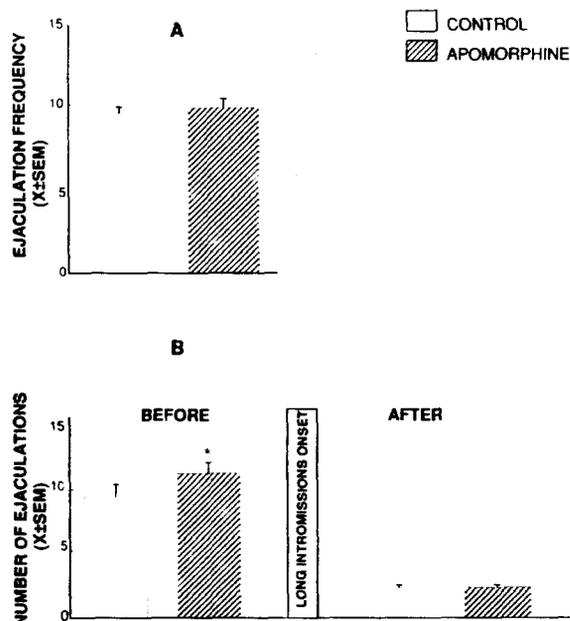


Fig. 8. Effect of apomorphine administration (0.0625 mg/kg bw) on the ejaculatory frequency (A) of male hamsters in a 30-min test. (B) Mean number of ejaculations displayed before and after the onset of the first long intromission. \*,  $P < 0.05$  compared to control using the Mann–Whitney  $U$  test.

involve the participation of serotonergic receptors (Millan et al., 2000).

Concerning apomorphine, its stimulatory effects on sexual behaviour have been tested in rats, monkeys and humans (for review see Melis and Argiolas, 1995). In rats, its effects largely depend on the dose and the site in which it is administered, but the effects have been limited to the alterations of latencies of intromission and ejaculation, as well as the increment of penile erections. Furthermore, it seems that dopaminergic activity in the nucleus accumbens is related to anticipatory sexual behaviour, whereas dopaminergic activity in the medial preoptic area seems to be related with copulatory rate (Pfaus and Phillips, 1991). In addition, repeated copulation leading to sexual exhaustion is associated with elevated levels of dopaminergic activity in the medial preoptic area (Mas et al., 1995)

In the present study, the effect of apomorphine administration in hamsters seems to induce an excitatory effect, although not as intense as that observed after yohimbine. In addition, the facilitatory effect of apomorphine was almost only reflected in ejaculatory latencies and in postejaculatory intervals. Concerning LIs, results contrast with the observations obtained after yohimbine administration. Subjects receiving apomorphine seemed to require more ejaculations than the control group to trigger the presence of LIs. However, the puzzling observation was the decrease in the percentage of Ss presenting LI, which

suggests that this supposedly inhibitory process requires the absence of dopaminergic activity for it to be present.

Previous studies have shown that lesions of the rostral corticomedial amygdala abolish mating behavior in male hamsters (Lehman and Winans, 1982.). In addition, it has been shown that C-FOS immunoreactivity significantly increases within the medial amygdala, the bed nucleus of the stria terminalis and the medial preoptic area when males were allowed to repeatedly copulate until the LI pattern appears (Kollack and Newmann, 1997). It has been suggested that there is a circuit between these nuclei that is activated by repeated copulation to terminate mating (Parfitt and Newman, 1998). Thus, it is possible that apomorphine elicits the inhibition of the neurons located within this circuit, resulting in the disappearance of the LI pattern.

In conclusion, the pharmacological stimulation of sexual behaviour in male hamsters induced different effects in the copulatory components. In particular, LIs appear after repeated copulation but they are not always linked to the number of ejaculations and, furthermore, LIs can even disappear from the copulatory pattern. Further research is needed to fully elucidate the functional meaning of the present results.

#### Acknowledgements

The authors want to express their gratitude to Ms. Edith Monroy for her expert advice on the language of the manuscript.

#### References

- Arteaga, M., Morali, G., 1997. Characteristics of the motor and genital copulatory responses of the male hamster. *J. Physiol. (Paris)* 91 (6), 311–316.
- Arteaga, M., Motte Lara, J., Velázquez Moctezuma, J., 2000. Temporal pattern of recovery from sexual satiety in male golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Physiol. Behav.* 68, 591–594.
- Beach, F.A., Rabedeau, R.G., 1959. Sexual satiety and recovery in the male hamster. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 52, 56–66.
- Bunnell, B.N., Boland, B.D., Dewsbury, D.A., 1976. Copulatory behaviour of golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Behaviour* 61, 180–206.
- Bitran, D., Hull, E.M., 1987. Pharmacological analysis of male rat sexual behaviour. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 11, 365–389.
- Clark, J., 1983. Monoaminergic modulation of copulation in male rats: Ph.D. Thesis. Stanford University, 1983.
- Clark, J.T., Smith, E.R., Davidson, J.M., 1984. Enhancement of sexual motivation in male rats by yohimbine. *Science* 225, 847–849.
- Clark, J., Smith, E., Davidson, J., 1985. Evidence for the modulation of sexual behaviour by  $\alpha$ -adrenoceptors in male rats. *Neuroendocrinology* 41, 36–43.
- Huck, W.U., Lisk, R.D., 1985a. Determinants of mating success in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*): I. male capacity. *J. Comp. Psychol.* 99, 98–107.
- Huck, W.U., Lisk, R.D., 1985b. Determinants of mating success in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*): II. pregnancy initiation. *J. Comp. Psychol.* 99, 231–239.
- Hull, E.M., Bitran, D., Pchek, E.A., Warner, R.K., Band, L.C., Holmes, G.M., 1986. Dopaminergic control of male sex behaviour in rats: effects of an intracerebrally-infused agonist. *Brain Res.* 370, 73–81.
- Kollack, W.S., Newmann, S.W., 1997. Mating-induced expression of C-Fos in the male Syrian hamster brain: role of experience, pheromones and ejaculations. *J. Neurobiol.* 32, 481–501.
- Koskinen, I., Hendricks, S., Yells, D., Fitzpatrick, D., Gruber, B., 1991. Yohimbine and naloxone: effects on male rat sexual behaviour. *Physiol. Behav.* 50, 589–593.
- Lanier, D.L., Estep, D.Q., Dewsbury, D.A., 1975. Copulatory behaviour of golden hamsters: effects on pregnancy. *Physiol. Behav.* 15, 209–212.
- Larsson, K., Ahlenius, S., 1999. Brain and sexual behaviour. *Ann. NY Acad. Sci.* 877, 292–308.
- Lehman, M.N., Winans, S.S., 1982. Vomeronasal and olfactory pathways to the amygdala controlling male hamster sexual behavior: autoradiographic and behavioral analyses. *Brain Res.* 240, 27–41.
- Mas, M., Fumero, B., Fernandez Vera, J.R., Gonzalez Mora, J.L., 1995. Neurochemical correlates of sexual exhaustion and recovery as assessed by in vivo microdialysis. *Brain Res.* 675, 13–19.
- Meisel, R.L., O'Hanlon, J.K., Sachs, B.D., 1994. The physiology of male sexual behaviour. In: Knobil, E., Neill, J. (Eds.). *The Physiology of Reproduction*. Raven Press, New York, pp. 3–105.
- Melis, M.R., Argiolas, A., 1995. Dopamine and sexual behaviour. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 19 (1), 19–38.
- Millan, M.J., Newman Tancredi, A., Audinot, V., Cussac, D., Ljeune, F., Nicolas, J.P., Coge, F., Galizzi, J.P., Boutin, J.A., Rivet, J.M., Dekeyne, A., Gobert, A., 2000. Agonist and antagonist actions of yohimbine as compared to fluparoxan at  $\alpha(2)$ -adrenergic receptors, serotonin (5 HT)(1A), (5HT)(1B), 5HT (1D) and dopamine D(2) and D(3) receptors. Significance for the modulation of frontocortical monoaminergic transmission and depressive states. *Synapse* 35 (2), 79–95.
- Parfitt, D.B., Newman, S.W., 1998. Fos-Immunoreactivity within the extended amygdala is correlated with the onset of sexual satiety. *Horm. Behav.* 34, 17–29.
- Pfaus, J.G., Phillips, A.G., 1991. Role of dopamine in anticipatory and consummatory aspects of sexual behaviour in the male rat. *Behav. Neurosci.* 105 (5), 727–743.
- Smith, E.R., Lee, R.L., Schnur, S.L., Davidson, J.M., 1987.  $\alpha$ 2-Adrenoceptor antagonist and male sexual behaviour: I. mating behaviour. *Physiol. Behav.* 41, 7–14.