

Dimorfismo Sexual en el Cerebro

© Juan Carlos Jorge-Rivera, Ph.D. 1998
JC.Jorge@Dartmouth.edu

RESUMEN

Existen diferencias estructurales en circuitos cerebrales asociados con conductas sexuales. Algunas de estas diferencias dimórficas correlacionan con sexo, preferencia sexual, o identidad de género. Se ha encontrado que el dimorfismo sexual en estos circuitos no es aparente hasta la pubertad. Esto implica que factores postnatales juegan un rol importante en el establecimiento de la naturaleza dimórfica en circuitos neurales que median conductas sexuales. El reto consiste en entender cuáles son algunos de estos factores a través del estudio de la fisiología de las neuronas que componen las regiones sexualmente dimórficas del cerebro.

ABSTRACT

There are structural differences among brain circuits associated with sexual behaviours. Some of these dimorphic differences correlate with sex, sexual preference, or gender identity. It has been shown that the sexual dimorphism of the brain is apparent only after puberty. This finding implies that postnatal factors play an important role in the establishment of the sexually dimorphic nature of brain circuits that mediate sexual behaviours. The challenge is to understand through neurophysiological studies what are some of these factors in the establishment of dimorphic regions of the brain.

La naturaleza provee los mecanismos anatómicos y endocrinos que aseguran la reproducción de las especies. Durante el periodo prenatal las hormonas sexuales organizan la estructura de nuestros cuerpos y nos asigna un sexo, macho o hembra. Durante la pubertad las hormonas sexuales median la aparición de características secundarias asociadas al sexo y nos proveen con la capacidad de reproducción. Sin embargo, las hormonas sexuales también proveen sexo al órgano más complejo de nuestros cuerpos: el cerebro. ¿Cuáles son algunas de estas diferencias? ¿Qué impacto tienen éstas diferencias en la expresión de conductas sexuales? ¿En qué maneras la organización dimórfica de estos centros cerebrales media las expresiones polimórficas de nuestra sexualidad? Estas son algunas de las preguntas que me propongo contestar a través de este artículo.

Dimorfismo sexual se refiere principalmente a diferencias en el tamaño del núcleo cerebral o circuito bajo estudio. Estas diferencias en tamaño sin embargo, se pueden deber a diferencias en el volumen o área que el núcleo ocupe, así como a diferencias en el número de células (o densidad) del núcleo. Estas diferencias neuroanatómicas se asocian a sexo (macho o hembra), preferencia sexual (homosexual o heterosexual), o transexualismo (identidad de género correspondiente al sexo opuesto). La mayoría de las regiones sexualmente dimórficas del cerebro pertenecen al sistema límbico (Dulce Madeira y Lieberman, 1995). Este sistema también es conocido como el “cerebro primitivo” ya que emerge desde bien temprano en la escala evolutiva. Se le considera un “sistema” ya que los circuitos o núcleos que lo componen están altamente interconectados entre sí de manera que la actividad eléctrica y química de un núcleo puede influenciar la actividad de otro núcleo.

No resulta sorprendente que la mayoría de los circuitos dimórficos del cerebro sean parte o estén íntimamente relacionados con el hipotálamo (Figura 1).

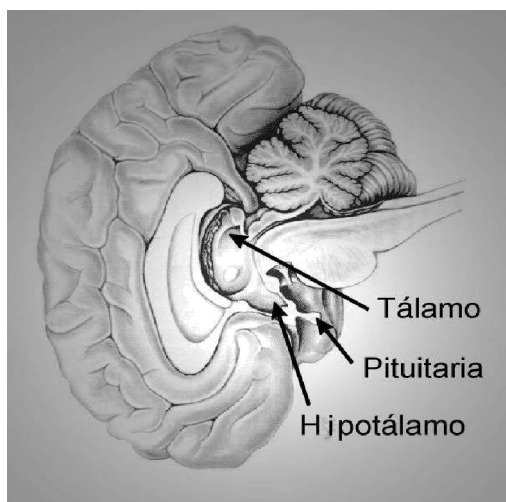


Figura 1. Localización del hipotálamo en el cerebro humano. La base del cerebro (tope de la espina dorsal) se encuentra hacia la derecha y la parte posterior hacia arriba en la figura. (Modificado de Principles of Neural Science (1991), Kandel, Scwhartz, Jessel; (Editores). Conneticut: Appleton & Lange).

El hipotálamo, entre otras funciones, regula las hormonas y representa una interfase anatómica y funcional entre el sistema nervioso y el sistema endocrino. De hecho, la mayor concentración de receptores de hormonas sexuales (andrógenos, estrógenos, y progesteronas) del cerebro se encuentran en el hipotálamo (revisado en Pfaff y Schwartz-Giblin, 1988). El hipotálamo tradicionalmente se conoce como el centro ejecutivo de funciones homeostáticas del cuerpo. En adición al control de hormonas (sexuales y no sexuales), el hipotálamo regula patrones de hambre, sed, sueño, temperatura del cuerpo, y conducta sexual. Como es de imaginar, la estructura del hipotálamo es compleja tanto en términos neuroanatómicos como neuroquímicos. Este se puede subdividir en 4 regiones y en más de 25 núcleos de acuerdo a criterios anatómicos y funcionales. Los núcleos dimórficos que se describen en este artículo incluyen: el área preóptica, el núcleo ventromedial, el núcleo supraquiasmático (todos éstos son subdivisiones del hipotálamo), la amígdala, y la stria terminalis.

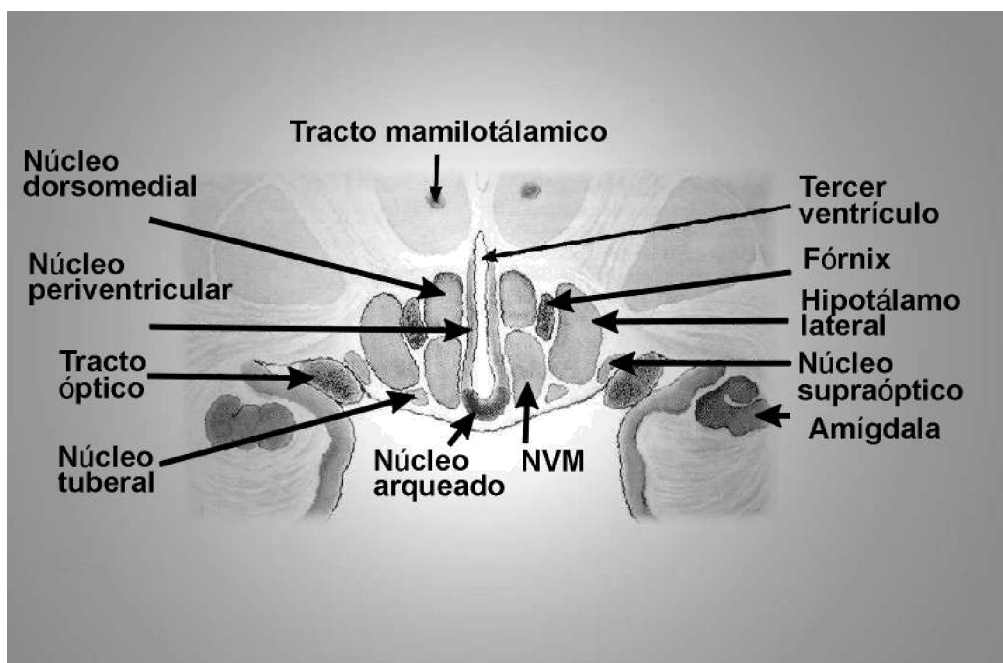


Figura 2. Localización del NVM y la amígdala en un plano coronal del cerebro humano al nivel del tercer ventrículo. El NSQ se encuentra en un plano más anterior, a la base del tercer ventrículo mientras que el APO también se encuentra aun plano más anterior en el área correspondiente al hipotálamo lateral y NVM. El BNST se encuentra en un plano más posterior entre la amígdala y el tracto óptico. (Figura modificada de *Principles of Neural Science*, *ibid*).

Para información neuroanatómica adicional sugiero al lector visitar: “The Whole Brain Atlas” (<http://count51.med.harvard.edu/AANLIB/home.html>).

El Area Preóptica (APO)

El APO fue el primero en describirse como sexualmente dimórfico y continúa siendo uno de los ejemplos más claros de dimorfismo tanto en animales de laboratorio como en humanos (Gorski y colaboradores, 1978; Swaab y Fliers, 1985). Originalmente se le designó como el “núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica” (o *SDN of the POA* por sus sílabas en inglés). El nombre de la región varía dependiendo de la especie, y en algunos casos se debate si la correspondencia en términos de posición anatómica es suficiente para aceptar regiones de diferentes especies como “equivalentes”. En ratas, el área se le conoce como la porción medial del área preóptica (*mPOA* por sus sílabas en inglés) y en humanos como el núcleo intersticial del hipotálamo anterior-1 (NIHA-1 o *INAH-1* por sus sílabas en inglés) (Allen y colaboradores, 1989). En adición al NIHA-1 se ha descrito NIHA-2 al 4 como regiones dimórficas. Sin embargo, debido a la proximidad anatómica de estas “islas” de neuronas, se debate si en realidad NIHA 1-4 representan grupos neuronales anatómica y funcionalmente independientes unas de las otras. LeVay (1991) confirmó dimorfismo sexual en el NIHA-3 pero no en NIHA 1, 2, y 4. Este mismo estudio también reporta dimorfismo en el NIHA-3 con relación a preferencia sexual. El NIHA-3 es mayor en hombres heterosexuales comparado con hombres homosexuales y mujeres (LeVay, 1991). Aún se debate la validez de estos resultados ya que algunas muestras de tejido nervioso provinieron de pacientes con SIDA y el número de casos de SIDA no estaban igualmente representados en los diferentes grupos experimentales. En el caso del NIHA-1, sin embargo, se ha determinado que en los hombres existen dos veces más células que en las mujeres (Swaab y Hoffman, 1988). Incluso se ha determinado que tanto niños como niñas poseen el mismo número de células al nacer y que este número aumenta exponencialmente hasta los 4-5 años de edad. La cantidad de células permanece constante hasta la pubertad pero en el caso de las niñas un gran porcentaje de las células muere (Swaab y colaboradores, 1988). Por lo tanto, el dimorfismo sexual del área preóptica en humanos no es aparente hasta la pubertad.

¿Qué implicaciones tiene que el área preóptica de los machos sea mayor que el de las hembras? Ya que teóricamente no existe una correlación lineal entre el número de neuronas de un circuito y su capacidad computacional, se desconoce si diferencias en tamaño reflejan diferencias cualitativas y/o cuantitativas en términos de función neural. Modelos animales sin embargo, han sido útiles para determinar qué conductas controlan el área preóptica. En este tipo de experimento la estrategia consiste en destruir el circuito neuronal de interés, ya bien sea quirúrgicamente o por medio de compuestos tóxicos, y luego observar determinada con-

ducta del animal en comparación con animales intactos. Es claro que si se destruye el área preóptica, las ratas machos no expresan conducta sexual en presencia de una hembra receptiva (Hansen y colaboradores, 1982; Heiman y colaboradores, 1966/1967; Szechtman y colaboradores, 1978). En las ratas hembras, el área preóptica es considerado como un circuito inhibitorio de receptividad sexual (Pfaff y Schwartz-Giblin, 1988). También se ha determinado el rol del APO en conductas sexuales en primates. En macacos machos, el APO está asociado con iniciación del acto sexual, erección del pene, y el periodo refractario después del acto sexual. En las hembras el APO está asociado con iniciación del acto sexual (Oomura y colaboradores, 1989).

Núcleo Ventromedial del Hipotálamo (NVM)

El NVM (o *VMN* por sus sílabas en inglés) es facilitador de conducta sexual en las hembras (Davis y colaboradores, 1979; Pfaff y Sakuma, 1979a,b). En ratas, las hembras expresan receptividad sexual por medio de una conducta refleja que se conoce como "lordosis". Durante lordosis la hembra flexiona su espina dorsal en forma de arco, levanta su cabeza en un ángulo de 90 grados, levanta sus patas traseras y mueve su cola hacia un lado al ser montada por un macho para darle acceso a la cavidad vaginal. Esta conducta de receptividad sexual se expresa durante niveles altos de hormonas sexuales (estrógeno y progesterona), de lo contrario la hembra rechaza los acercamientos sexuales del macho. El caso del dimorfismo sexual en el NVM es interesante porque no se debe a diferencias en tamaño o densidad del núcleo sino a la complejidad estructural de las neuronas. Las neuronas se comunican entre sí por medio de señales químicas (neurotransmisores) a través de contactos especializados conocidos como sinapsis. En el NVM, la densidad sináptica es mayor en machos que en hembras (Miller y Aoki, 1991). Aún más interesante, el número de contactos sinápticos en la rata hembra varía a través del ciclo de estrus (el equivalente al ciclo menstrual en la mujer) (Frankfurt y colaboradores, 1990; Cohen y Pfaff, 1992). Por lo tanto el dimorfismo del NVM está claramente controlado por las hormonas sexuales, y en el caso de las hembras es regulado a lo largo de los ciclos hormonales. En el caso de primates hembras, la actividad neurofisiológica del NVM está sincronizada con el acto sexual (Oomura y colaboradores, 1989).

Núcleo Supraquiasmático (NSQ)

El NSQ (o *SCN* por sus sílabas en inglés) regula los ritmos cíclicos o ritmos circadianos del cuerpo. EL NSQ genera y coordina ritmos hormonales, fisiológicos, y conductuales con una periodicidad de cerca de 24 horas. Se ha

encontrado que el NSQ difiere en forma entre hombres y mujeres; esférico en hombres y oblongado en mujeres (Swaab y colaboradores, 1985). El impacto funcional de este tipo de dimorfismo no se ha determinado. Se ha sugerido que la forma de un circuito neuronal pudiese depender de el tipo de conexiones (aférentes y eferentes) que éste establezca con otros circuitos. De todos modos, existe una diferencia clara en términos del volumen y el número de células del NSQ entre hombres heterosexuales y hombres homosexuales. Swaab y Hoffman (1990) encontraron que tanto el volumen como el número de neuronas es el doble en el NSQ de homosexuales en comparación con heterosexuales. La neuroquímica de este núcleo también difiere entre homosexuales y heterosexuales; el NSQ de homosexuales contiene el doble de neuronas inmunoreactivas a vasopresina en comparación con heterosexuales (Swaab y Hoffman, 1990). En roedores de la pradera, se ha demostrado que la vasopresina media conductas asociadas a la reproducción: agresividad, territorialidad, monogamia, y conducta paternal. Curiosamente, la vasopresina aumenta todas estas conductas exclusivamente en machos (Young y colaboradores, 1998).

En el caso de animales de laboratorio se ha establecido que el NSQ también está asociado con conductas sexuales. Sördersten y colaboradores (1981) determinaron que la amplitud de los ritmos circadianos en conducta sexual es mayor en ratas tratadas con anti-estrógenos durante el periodo neonatal. De igual modo, si se administran anti-estrógenos durante el periodo prenatal y postnatal, se encuentra un aumento en un 59% de neuronas que contienen vasopresina en el NSQ, así como conducta “bisexual” en ratas. Si el tratamiento con anti-estrógenos se limita al periodo prenatal no se observan estos cambios (Swaab y colaboradores, 1995). En términos de conducta sexual, Krujiver y colaboradores (1993) lesionaron el NSQ en ratas machos para determinar si expresaban conducta “homosexual” o “bisexual” pero no se encontró tal efecto. Curiosamente, se ha observado que ratas tratadas con anti-estrógenos expresan conducta “bisexual” temprano en el ciclo nocturno y conducta “heterosexual” a finales del ciclo nocturno, lo cual continúa apuntando al NSQ como importante en expresión de conducta sexual, al menos en ratas (Bakker y colaboradores, 1993). En estos momentos no se ha encontrado evidencia que demuestre el rol del NSQ en el establecimiento de preferencia sexual, a pesar de que el dimorfismo es claro entre homosexuales y heterosexuales. Al igual que en el área preóptica, el dimorfismo del NSQ se observa entre los 4 y 12 años de edad (Swaab y colaboradores, 1987). Este resultado implica que el dimorfismo de este núcleo esta bajo control de las hormonas sexuales y que factores postnatales juegan un rol en el establecimiento del dimorfismo del NSQ como es en el caso del área preóptica.

Amígdala

La amígdala medial es 85% mayor en volumen en los hombres que en las mujeres (Hines y colaboradores, 1992). La amígdala es considerada como el centro de las emociones, y regulador de reacciones de agresividad, miedo, y ansiedad. Recientemente se ha demostrado que en humanos la amígdala esta asociada con aprendizaje emocional y (Morris y colaboradores, 1998) y conducta social (Adolphs y colaboradores, 1998). La amígdala también juega un rol importante en conducta sexual. En el caso del Síndrome Klüver-Bucy tanto humanos como monos expresan hipersexualidad, lo cual incluye interés sexual por objetos inanimados. Este síndrome está asociado con pérdida de función de la amígdala. La amígdala es también un centro de integración de información olfativa, lo cual juega un rol bien importante en la expresión de conducta sexual.

La amígdala, al igual que el hipotálamo, se subdivide en varios subnúcleos por criterios anatómicos y funcionales. La porción anterior de la amígdala corticomedial aumenta receptividad en ratas hembras mientras que la porción posterior del núcleo lateral reduce receptividad (Masco y Carrer; 1980). En contraste con el NVM, se cree que la amígdala no media directamente respuestas lordóticas en las hembras sino que contribuye a la motivación o excitación sexual. En el caso de las ratas machos esta posibilidad es más clara ya que se ha demostrado que la amígdala medial contribuye a excitación sexual (evidenciado por erección) sin contacto sexual (Kondo y colaboradores, 1997).

Stria Terminalis (ST)

La Stria Terminalis (ST) es la conexión eferente principal de la amígdala (Weller y Smith, 1982). La ST es un tracto y se puede dividir en varias regiones. La porción base de la ST (*bed nucleus of the stria terminalis, BNST*) es 97% más grande en volumen en hombres que en mujeres (Hines y colaboradores, 1992). En ratas, lesión del *BNST* altera la secuencia de copulación en machos, es decir, los machos aumentan la cantidad de penetraciones antes de lograr eyaculación y en casos severos, no logran eyaculación a pesar de que otros aspectos del repertorio sexual aparecen inalterados (Emery y Sachs, 1976; Claro y colaboradores, 1995). En un estudio reciente se demostró que animales con lesiones en el *BNST* no logran excitación sexual (Liu y colaboradores, 1997).

En humanos, se desconoce qué rol juega el *BNST* en conductas sexuales. Sin embargo, se ha encontrado dimorfismo en la subdivisión central de éste núcleo. Zhou y colaboradores (1995) encontraron el *BNST* típico de mujeres en transexuales que cambiaron su sexo de hombre a mujer. Es impresionante que

este dimorfismo con relación a identidad de género no fue influenciado por tratamiento hormonal durante la adultez, y tampoco correlaciona con la preferencia sexual de los sujetos. Este es el primer estudio que reporta una estructura dimórfica del sexo femenino en individuos genéticamente del sexo masculino.

Proyecciones experimentales: Ciencia al Día

Como hemos visto, en algunos casos ha sido posible establecer en modelos animales qué conductas son controladas por circuitos dimórficos. Cabe recordar que estos experimentos han sido realizados en su mayoría en roedores y en pocos casos, en primates no-humanos. Por necesidades experimentales, las conductas observadas son estereotipadas; en su mayoría conductas reflejas y asociadas a reproducción. De todos modos, tenemos información de los dos polos del espectro: anatomía de circuitos y conductas asociadas a estos circuitos. Experimentalmente es difícil correlacionar la actividad neural con una conducta. Lograr dicha correlación sería equivalente a viajar a la luna con una sofisticada grabadora de sonido y grabar aleatoriamente los sonidos de un individuo (neurona) entre la población digamos de una isla (circuito dimórfico), asumiendo que el discurso del individuo (actividad neuronal), refleje la conducta de los habitantes de la isla (conducta sexual). Como mencionara anteriormente sin embargo, todos los circuitos dimórficos aquí descritos están íntimamente relacionados en términos neuroanatómicos (por conexiones entre sí) y neuroquímicamente (por compartir neurotransmisores, y ambientes hormonales muy similares entre sí). Estas similitudes prestan una oportunidad experimental única para caracterizar las propiedades fisiológicas que comparten las neuronas de estos centros cerebrales.

El sistema de neurotransmisión más abundante en estos circuitos dimórficos es el de ácido gama-amino-butírico (*GABA* por sus sílabas en inglés). Transmisión GABAérgica es predominante en todos los circuitos discutidos en este artículo: el APO (Jarry y colaboradores, 1991; Ondo y colaboradores, 1982), el NVM (Makara y colaboradores, 1975; O'Connor y colaboradores, 1988; Ogawa y colaboradores, 1991), el NSQ (Decavel y van del Pol, 1990; Wagner y colaboradores, 1997), el BNST (Wisden y colaboradores, 1992), y la amígdala (Nitecka y Ben-Ari, 1987; Nitecka y Frotscher, 1989). La función principal de *GABA* es inhibir la actividad eléctrica del cerebro. Por ejemplo, algunos casos de epilepsia severa, (donde el cerebro sufre de hiperexcitabilidad) se asocia con defectos en el sistema de transmisión GABAérgico. Ya que el sistema de *GABA* provee el mecanismo principal para controlar la excitabilidad neuronal se hipotetiza que éste juega un papel crítico en procesos computacionales del cerebro. En términos de conducta sexual se ha demostrado que tanto los niveles de *GABA* en el cerebro (Herbison y Fénelon, 1995; McCarthy, 1995) así como el número de receptores

de GABA, son susceptibles a hormonas sexuales (Jüptner y Hiemke 1990; Pérez y colaboradores, 1986; Schumacher y colaboradores, 1989). En términos conductuales se ha demostrado que la transmisión de GABA en el NVM del hipotálamo es necesaria para la expresión de lordosis en hembras (McCarthy y colaboradores, 1990, 1991, 1995). Recientemente se ha demostrado que los receptores de GABA tienen función dimórfica en el NVM; las corrientes de GABA son más rápidas en el NVM de hembras que en machos (Smith y colaboradores, 1996). La composición molecular del receptor determina sus propiedades biofísicas y su susceptibilidad a agentes farmacológicos. Algunos sedantes, tienen efecto fisiológico a través de la modulación de los receptores de GABA. Valium por ejemplo, hace los receptores más efectivos (*i.e.*, Valium aumenta la inhibición del sistema nervioso causada por GABA). Trabajo reciente en el laboratorio de Henderson (Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina de Dartmouth) demuestra que existe dimorfismo sexual en cuanto a la susceptibilidad de los receptores de GABA a calmantes que pertenecen a la familia de benzodiazepinas. Específicamente, la droga Zolpidem reduce la eficacia de GABA en el APO de ratas machos pero no tiene efectos fisiológicos en el APO de ratas hembras (Nett y colaboradores, 1998). En humanos, se ha demostrado que Valium tiene efectos reducidos durante la fase lútea del ciclo menstrual en mujeres que padecen del Síndrome Premenstrual (Sundström y colaboradores, 1997). De hecho, una estrategia útil que permite caracterizar las propiedades funcionales de las neuronas en circuitos dimórficos es determinar la susceptibilidad de estas neuronas a diferentes tipos de fármacos. Mis propias investigaciones revelan que aún si se comparan áreas dimórficas del mismo sexo (el NVM y el APO), las neuronas de cada circuito responden diametralmente opuestas a esteroides sintéticos (Jorge-Rivera y Henderson, 1998). Estos resultados no sólo apuntan a la necesidad de considerar circuitos neurales dimórficos en el diseño de drogas para tratar enfermedades del sistema nervioso, sino que también demuestran por primera vez, dimorfismo funcional en sistemas de neurotransmisión en circuitos estructuralmente dimórficos. Un acercamiento experimental que pudiese resultar útil sería estudiar las propiedades del sistema GABAérgico a lo largo de la cadena de estructuras dimórficas del sistema límbico para determinar qué contribución este sistema aporta en términos de integración de información neural. La hipótesis principal en este marco experimental es que conductas sexuales complejas son producto de la interacción entre circuitos dimórficos en vez de ser controladas por circuitos individuales.

Implicaciones:

¿Qué implicaciones tiene el que existan diferencias estructurales en el cerebro de acuerdo a género, preferencia sexual, e identidad de género? ¿Acaso

son estas diferencias producto o causantes de diversas conductas sexuales en humanos? En todos los casos estudiados hasta hoy se ha determinado que el dimorfismo sexual del cerebro se hace evidente entre los 4 y los 12 años (Swaab y colaboradores, 1987, 1992). Después de todo, Freud tenía razón al establecer que la sexualidad humana no es exclusivamente programada por la biología de nuestros cuerpos sino que también es mediatizada por el ambiente (de acuerdo al psicoanálisis, por la relación del niño o niña con sus progenitores). Es posible que una multiplicidad de factores de carácter genéticos, hormonales, químicos, psicológicos, y ambientales construyan el sustrato biológico que media y permite la expresión polimórfica de nuestra sexualidad. El reto consiste en determinar, desde el modelo científico, cuál es la naturaleza de algunas de estas influencias en el establecimiento del dimorfismo sexual del cerebro.

El autor agradece a la National Science Foundation (DBI-9707826) por proveer fondos de investigación y al Dr. Jorge Golowasch por su invaluable contribución editorial en este artículo.

Punteros de Interés

1. Atlas Completo del Cerebro Humano. <http://count51.med.harvard.edu/AANLIB/home.html>
2. Género y Sexualidad. http://english_www.hss.cmu.edu/gender
3. Orientación sexual. http://www.religioustolerance.org/hom_fixe.htm
4. Revista Internacional de Transgénero. <http://www.symposion.com/ijt/ijtc0106.htm>

Lecturas de Interés

- A Separate Creation: The Search for the Biological Origins of Sexual Orientation (1996). Chandler Burr. New York: Hyperion, 354 páginas.
- Gay Science: The Ethics of Sexual Orientation Research. (1997). Timothy F. Murphy. New York: Columbia University Press, 268 páginas.
- Neurobiological Effects of Sex Steroid Hormones (1995). Paul E. Micevych & Ronald P. Hammer, Jr., editores. New York: Cambridge University Press, 444 páginas.
- The Prehistory of Sex: Four Million Years of Human Sexual Culture. (1996). Timothy Taylor. New York: Bantman Books, 353 páginas.
- The Science of Desire: The Search for the Gay Gene and the Biology of Behavior. (1995). Dean Hamer & Peter Copeland. New York: Touchtone, 272 páginas.
- Science in the Bedroom: a History of Sex Research. (1994). Vern L. Bullough. New York: Basic-Books, 376 páginas.
- Sex, Cells, and Same-Sex Desire: The Biology of Sexual Preference. (1995). John P. De Cecco & David Allen Parker, editores. New York: Harrington Park Press, 470 páginas.

Bibliografía

- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, A.R. (1998). The human amygdala in social judgement. *Nature*, **393**: 470-474.
- Allen, L.S., Gorski, R.A. (1990). Sex differences in the bed nucleus of the stria terminalis of the human brain. *J.Comp.Neurol.*, **302**: 697-706.
- Allen, L.S., Hines, M., Shryne, J.E., Gorski, R.A. (1989). Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J.Neurosci.*, **9**: 497-506.
- Arendash, G.W., Gorski, R.A. (1983). Effects of discrete lesions of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area or other medial preoptic regions on the sexual behavior of male rats. *Brain Research Bulletin*, **10**: 147-154.
- Bakker, J., Van Ophemert, J., Slob, A.K. (1993a). Organization of partner preference and sexual behavior and its nocturnal rhythmicity in male rats. *Behavioral Neuroscience*, **107**: 1049-1058.
- Bakker, J., Van Ophemert, J., Slob, A.K. (1993b). Hormonal regulation of adult partner preference behavior in neonatally ATD-treated male rats. *Behavioral Neuroscience*, **107**: 480-487.
- Claro, F., Segovia, S., Guilamón, A., Del Abril, A. (1995). Lesions in the medial posterior region of the BST impair sexual behavior in sexually experienced and inexperienced male rats. *Brain Research Bulletin*, **36**: 1-10.
- Cohen, R.S. & Pfaff, D.W. (1992). Ventromedial hypothalamic neurons in the mediation of long-lasting effects of estrogen on lordosis behavior. *Progress in Neurobiology*, **38**: 423-453.
- Davis, P.G., McEwen, B.S., Pfaff, D.W. (1979). Localized behavioral effects of triated estradiol implants in the ventromedial hypothalamus of female rats. *Endocrinology*, **104**: 898-903.
- Decavel, C. & van den Pol, A. (1990). GABA: a dominant neurotransmitter in the hypothalamus. *J. Comp. Neurol.*, **302**: 1019-1037.
- Dulce-Madeira, M. & Lieberman, A.R. (1995). Sexual dimorphism in the mammalian limbic system. *Progress in Neurobiology*, **45**: 275-233.
- Emery, D.A. & Sachs, B.D. (1976). Copulatory behavior in male rats with lesions in the bed nucleus of the stria terminalis. *Physiology and Behavior*, **17**: 803-806.
- Frankfurt, M., Gould, E., Woolley, C.S., McEwen, B.S. (1990). Gonadal steroids modify dendritic spine density in the ventromedial hypothalamic neurons: a Golgi study in the adult rat. *Neuroendocrinology*, **51**: 530-535.
- Gorski, R.A., Girdon, J.H., Shryne, J.E., Southman, A.M. (1978). Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Research*, **148**: 333-346.
- Hansen, S., Köhler, C., Glodstein, M., Steinbusch, H.V.M. (1982). Effects of ibotenic acid-induced neuronal degeneration in the medial preoptic area and the lateral hypothalamic area on sexual behavior in the rat. *Brain Res.*, **239**: 213-232.
- Heimer, L. & Larsson, K. (1966/1967) Impairment of sexual behavior in male rats following lesions in the preoptic-anterior hypothalamic continuum. *Brain Res.*, **3**: 248-263.
- Herbison, A.E. & Fénelon, V.S. (1995). Estrogen regulation of GABA_A receptor subunit expression in preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis of female rat brain. *J. Neurosci.*, **15** (3): 2328-2337.
- Hines, M., Allen, L.S., Gorski, R.A. (1992). Sex difference in subregions of the medial nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat. *Brain Research*, **579**: 321-326.
- Jarry, H., Leonhardt, S., Wuttke, W. (1991). Gamma-aminobutyric acid neurons in the preoptic/anterior hypothalamic area synchronize the phasic activity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology*, **53**: 262-267.
- Jorge-Rivera, J.C. & Henderson, L.P. (1998). Androgenic steroids differentially modulate GABA_A-mediated transmission in the VMN and the mPOA of the female rat brain. *Soc.Neurosci.Abst.*

(en imprenta).

- Jüptner, M. & Hiemke C. (1990). Sex differences in GABA_A receptor binding in rat brain measured by an improved binding assay. *Exp. Brain Res.*, **81**: 297-307.
- Kondo, Y., Sachs, B.D., Sakuma, Y. (1997). Importance of the medial amygdala in rat penile erection evoked by remote stimuli from estrous females. *Behavioral Brain Research*, **88** (2): 153-160.
- Kruijver, F.P.M., De Jonge, F.H., Van den Broek, W.T., Van der Woude, T., Endert, E., Swaab, D.F. (1993). Lesions of the suprachiasmatic nucleus do not disturb sexual orientation of the adult male rat. *Brain Research*, **624**: 342-346.
- LeVay, S. (1991). A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science*, **253**: 1034-1037.
- Liu, Y.-C., Salamone, J.D., Sachs, B.D. (1997). Lesions in medial preoptic area and bed nucleus of stria terminalis: differential effects on copulatory behavior and noncontact erection in male rats. *J. Neuroscience*. **17**(13): 5245-5253.
- Makara, G.B., Rappay, G., Stark, E. (1975). Autoradiographic localization of ³H-gamma-aminobutyric acid in the medial hypothalamus. *Exp. Brain Res.*, **22**: 449-455.
- Masco, D.H. & Carrer, H.F. (1980). Sexual receptivity in female rats after lesion or stimulation in different amygdaloid nuclei. *Physiology and Behavior*, **24**: 1073-1080.
- McCarthy, M.M., Malik, K.F., Feder, H.H. (1990). Increased GABAergic transmission in medial hypothalamus facilitates lordosis but has the opposite effect in the preoptic area. *Brain Research*, **507**: 40-45.
- McCarthy, M.M., Masters, D.B., Fiber, J.M., López-Colomé, A.M., Beyer, C., Komisaruk, B.R., Feder, H.H. (1991). GABAergic control of receptivity in the female rat. *Neuroendocrinology*, **53**: 473-479.
- McCarthy, M.M. (1995) Functional significance of steroid modulation of GABAergic neurotransmission: analysis at the behavioral, cellular, and molecular levels. *Hormones and Behavior*, **29**: 131-140.
- Miller, L.D.P. & Aoki, A. (1991). Stereological analysis of the hypothalamic ventromedial nucleus. II. Hormone-induced changes in the synaptogenic pattern. *Devl. Brain Res.*, **61**: 189-196.
- Morris, J.S., Öhman, A., Dolan, R.J. (1998). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, **393**: 467-470.
- Nett, S.T., Jorge-Rivera, J.C., Myers, M., Clark, A.S., Henderson, L.P. (1998). Properties of GABA_A receptors and sex-specific differences in benzodiazepine sensitivity of neurons expressing $\alpha 1$ subunit mRNA in the preoptic area of the rat (sometido a publicación).
- Nitecka, L. & Ben-Ari, Y. (1987). Distribution of GABA-like immunoreactivity in the rat amygdaloid complex. *J. Comp. Neurol.*, **266**: 45-55.
- Nitecka, L. & Frotscher, M. (1989). Organization and synaptic interconnections of GABAergic and cholinergic elements in the rat amygdaloid nuclei: single and double-immunolabeling studies. *J. Comp. Neurol.*, **279**: 470-488.
- Ogawa, S., Kow, L.M., Pfaff, D.W. (1991). Effects of GABA and related agents on the electrical activity of hypothalamic ventromedial nucleus *in vitro*. *Exp. Brain Res.*, **85**: 85-92.
- Ondo, J., Mansky, T., Wuttke, W. (1982). *In vivo* GABA release from the medial preoptic area of diestrous and ovariectomized rats. *Exp. Brain Res.*, **46**: 69-72.
- Oomura, Y., Aon, S., Koyama, Y., Fujita, I., Yoshimatsu, H. (1988). Central control of sexual behavior. *Brain Research Bulletin*, **20**: 863-870.
- Pérez, J., Zucchi, I., Maggi, A. (1986). Sexual dimorphism in the response of the GABAergic system to estrogen administration. *J. Neurochem.*, **47**: 1798-1803.
- Pfaff, D.W. & Sakuma, Y. (1979a). Facilitation of the lordosis reflex of female rats from the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *J. Physiol., London*, **288**: 189-202.

- Pfaff, D.W. & Sakuma, Y. (1979b). Deficit in the lordosis reflex of female rats caused by lesions in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *J.Physiol., London*, **288**: 203-210.
- Pfaff, D.W. & Schwartz-Giblin, S. (1988). Cellular mechanisms of female reproductive behaviors. En: The Physiology of Reproduction, editado por E.Knobel and J.Neil et al., Raven Press, Ltd., New York, 1487-1568.
- Schumacher, M., Corini, H., McEwen, B.S. (1989). Regulation of high affinity GABA_A-receptors in specific brain regions by ovarian hormones. *Neuroendocrinology*, **50**: 315-320.
- Smith, S.T., Brenan, C.T., Clark, A.S., Henderson, L.P. (1996). GABA_A receptor mediated-responses in the ventromedial nucleus of the hypothalamus of female and male rats. *Neuroendocrinology*, **64**: 103-113.
- Sördersten, P., Hansen, S., Srebro, B. (1981). Suprachiasmatic lesions disrupt the daily rhythmicity in the sexual behavior of normal male rats and male rats treated neonatally with antiestrogen. *J.Endocrinology*, **88**:125-130.
- Sundström, I., Ashbrook, D., Backström, T (1997). Reduced benzodiazepine sensitivity in patients with premenstrual syndrome: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, **22** (1), 25-38.
- Swaab, D.F., Fliers, E., Partiman, T. (1985). The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and dementia. *Brain Research*, **342**: 37-44.
- Swaab, D.F. & Hofman, M.A. (1988). Sexual differentiation of the human hypothalamus: ontogeny of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Dev. Brain Res.*, **44**: 314-318.
- Swaab, D.F. & Hofman, M.A. (1990). An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Research*, **537**: 141-148.
- Swaab, D.F. & Hofman, M.A. (1995). Sexual differentiation of the human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Trends in Neuroscience*, **18**: 264-270.
- Swaab, D.F., Slob, A.K., Houtsmuller, E.J., Brand, T., Zhou, J.N. (1995). Increased number of vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of 'bisexual' adult male rats following perinatal treatment with the aromatase blocker ATD. *Developmental Brain Research*, **85**: 273-279.
- Szechtman, H., Caggiula, A.R., Wulkman, D. (1978). Preoptic knife cuts and sexual behavior in male rats. *Brain Research*, **150**: 569-591.
- Wagner, S., Castel, M., Gainer, H., Yarom, Y. (1997). GABA in the mammalian suprachiasmatic nucleus and its role in diurnal rhythmicity. *Nature*, **387** (5): 598-603.
- Weller, K.L. & Smith, D.A. (1982). Afferent connections to the bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Research*, **232**: 255-270.
- Wisden, W., Laurie, D.J., Monyer, H., Seeburg, P.H. (1992). The distribution of 13 GABA_A receptor subunit mRNAs in the rat brain. I. Telencephalon, diencephalon, mesencephalon. *J.Neurosci.*, **12**: 1040-1062.
- Young, L.J., Wang, Z., Insel, T.R. (1998). Neuroendocrine bases of monogamy. *Trends Neurosci.*, **21**, 71-75.
- Zhou, J.N., Hofman, M.A., Gooren, L.J.G., Swaab, D.F. (1995). A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature*, **378**: 2, 68-70.

Juan Carlos Jorge-Rivera es un becado postdoctoral de la National Science Foundation y trabaja en el laboratorio de Leslie Henderson, Dartmouth Medical School (New Hampshire, EE.UU.). Juan Carlos obtuvo su doctorado en Neurociencias de Brandeis University (EE.UU.). Su trabajo de investigación se concentra en los efectos de hormonas en transmisión sináptica y su impacto en conductas complejas.