



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE
HIDALGO



PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS “DR. IGNACIO
CHÀVEZ”

TESIS

Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal,
durante el aprendizaje y la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas

PRESENTA:

L.N.H ANA LUCIA BUENROSTRO SERENO

DIRECTOR DE TESIS:

D.C JOSE MIGUEL CERVANTES ALFARO

CO-ASESOR:

D.C MIGUEL ÁNGEL LÓPEZ VÁZQUEZ

Morelia, Michoacán noviembre 2022

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Contenido

1. <i>Resumen</i>	3
2. <i>ABSTRACT</i>	4
3. <i>Antecedentes</i>	8
Relaciones estructurales y funcionales del hipocampo y la corteza prefrontal.....	8
Características y significado funcional de la actividad theta.....	11
Características y relación funcional de la actividad theta con las funciones cognitivas	12
Acciones y efectos de los estrógenos en el cerebro	14
Vía clásica para las acciones estrogénicas mediadas por ER	15
Vía de señalización rápida para las acciones estrogénicas mediadas por ER	17
Estrógenos – Actividad eléctrica cerebral – Actividad theta.....	18
4. <i>Planteamiento del problema</i>	20
5. <i>Hipótesis</i>	21
6. <i>Objetivo General</i>	21
7. <i>Objetivos específicos</i>	21
8. <i>Material y métodos</i>	22
Tipo y diseño de investigación	22
9. <i>Procedimientos experimentales</i>	22
• Ovariectomía	22
• Implantación de electrodos	22
• Evaluación del aprendizaje y la memoria espacial	23
10. <i>Tarea de memoria de trabajo espacial</i> :.....	23
11. <i>Registro y análisis de la actividad eléctrica cerebral</i>	23
12. <i>Verificación de la localización de los electrodos de registro</i>	24
Definición de las variables y unidades de medida.....	24
• Variables independientes	24
• Variables dependientes	24
Análisis estadístico.....	25
13. <i>Resultados</i>	25
14. <i>Bibliografía</i>	44

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Resumen

Introducción. En la especie humana y otras especies de mamíferos, las funciones cognoscitivas son una expresión relevante del funcionamiento cerebral, en las que influyen de manera importante las acciones de los estrógenos secretados por el ovario, sobre la configuración del sustrato neuronal y el flujo de diversas señales eléctricas y químicas en regiones cerebrales tales como el hipocampo y la corteza prefrontal, que están involucradas de manera conjunta en la codificación, almacenamiento y recuperación de la información necesaria para los procesos de aprendizaje y memoria. En este sentido, la ausencia de estrógenos ováricos se considera un factor de riesgo para el deterioro de las funciones cognoscitivas. **Objetivo general:** Evaluar las modificaciones de las características de la actividad theta (potencia absoluta, potencia relativa, coherencia) del hipocampo y corteza prefrontal, asociadas al aprendizaje y la memoria espacial, en presencia o ausencia de estrógeno ováricos. **Materiales y métodos:** Se utilizaron ratas hembra Sprague Dawley de 4 meses de edad, alojadas en jaulas de acrílico, con un ciclo de luz oscuridad de 12 x 12 horas (7-19 h), así como suministro de alimento y agua ad libitum. Las ratas fueron asignadas aleatoriamente a: grupo Ovx (ovariectomía bilateral, n=8) y grupo Sham (n=8). Dos meses después se implantaron electrodos bipolares concéntricos en la corteza prefrontal medial, el hipocampo ventral y en el hipocampo dorsal. Dos semanas después de la implantación de los electrodos, se registró la actividad eléctrica de dichas estructuras cerebrales, en diferentes etapas (basal, búsqueda y meta) de la ejecución de una tarea de aprendizaje y memoria espacial en la que los animales deberían localizar una plataforma sumergida, en el laberinto acuático de Morris, durante 6 días sucesivos (5 ensayos/día) con cambio de la ubicación de la plataforma cada 2 días. **Resultados:** Los valores de potencia absoluta de la actividad theta en la corteza prefrontal e hipocampo dorsal, en condiciones de búsqueda, mostraron patrones diferentes de aumento o disminución, en días de prueba sucesivos, en el grupo Sham o en el grupo Ovx, sin diferencias aparentes en el patrón de potencias relativas; en tanto que en el grupo Ovx la potencia absoluta de la actividad theta fue significativamente mayor en el hipocampo ventral, con un claro predominio de la potencia relativa a la frecuencia de 7-9 Hz. Los valores de coherencia de la actividad theta entre corteza prefrontal-hipocampo dorsal, en condiciones de búsqueda, mostraron patrones diferentes de aumento o disminución, en días de prueba sucesivos, en el grupo Sham y en el grupo OVX,; fueron significativamente mayores entre corteza prefrontal-hipocampo ventral, en el grupo Sham, con predominio en el rango de frecuencias de 4-6 Hz, y significativamente mayores entre hipocampo dorsal-hipocampo ventral, con predominio en el rango de frecuencias 8-9 Hz durante la búsqueda, en el grupo OVX. **Conclusiones:** La actividad theta registrada en la corteza prefrontal, el hipocampo dorsal y el hipocampo ventral durante el aprendizaje y la memoria espacial tiene características diferentes, en presencia de estrógenos secretados por el ovario, durante el ciclo estral, con respecto a la actividad theta registrada en las mismas condiciones en ausencia de secreción ovárica de estrógenos, sugiriendo una diferente manera de funcionar de estas estructuras durante el aprendizaje y memoria espacial, aunque sin diferencias notables en la eficiencia en la ejecución de tareas de aprendizaje y memoria espacial.

Palabras Clave: Potencia/Coherencia de la actividad theta, hipocampo dorsal, hipocampo ventral, corteza prefrontal, ratas ovariectomizadas.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

ABSTRACT

Background: It has been considered that estrogenic actions, exerted by estrogens secreted by the ovary on the neural substrate and the flow of electric and chemical signals through cerebral regions, such a hippocampus and prefrontal cortex, involved in coding, storing and retrieval of information accounting for learning and memory, are relevant for cognitive functions in mammals and human beings. Thus, the absence of ovarian secretion of estrogens has been identified as a possible risk factor for cognitive functions disorders. **General Objective:** The present work was aimed for evaluate the characteristics of theta activity (absolute and relative power, coherence) of hippocampus and prefrontal cortex, associated with spatial learning and memory, under the influence or in absence of estrogen ovarian secretion. **Materials and Methods:** Sixteen adult female, 4-months old, Sprague Dawley rats, were used in the present study. They were housed in acrylic cages under 12 h/ 12 h light-dark cycles, room temperature ($22 \pm 2^\circ \text{C}$) controlled conditions and food (rodent laboratory chow) and water were provided *ad libitum*. Rats were randomly allotted to the following group: Ovx (n=8, bilateral ovariectomy) or Sham (n=8, surgical procedures without ovariectomy). Two months later, bipolar, concentric electrodes were chronically implanted in the middle prefrontal cortex, dorsal hippocampus and ventral hippocampus. Two weeks after electrode implantations the electrical activity was recorded from these brain structures in different steps (basal, search, goal) during the performance of a spatial learning/memory task in the Morris water maze, in which the rats were required to find a sunken platform using only distal spatial clues, which were maintained constant throughout testing, along 6 consecutive days (5 trials each day), and changing the sunken platform location on days 3 and 5 of testing. Absolute and relative power of theta activity in dorsal and ventral hippocampus and prefrontal cortex, as well as coherence between these brain structures were analyzed. **Results:** Absolute power values of theta activity in prefrontal cortex, and dorsal hippocampus, showed different increasing or decreasing patterns, under searching along 6 consecutive days of testing in the Sham or in the Ovx group. Thus, higher power values of theta activity was observed in the ventral hippocampus mainly at frequencies between 7-9 Hz. Coherence between prefrontal cortex-dorsal hippocampus, prefrontal cortex-ventral hippocampus and dorsal-ventral hippocampus showed different increasing or decreasing patterns, under searching along 6 consecutive days of testing in the Sham or in the Ovx group. Thus, higher coherence values were observed between prefrontal cortex and dorsal or ventral hippocampus in the Sham group, mainly at a frequency ranging between 4-6 Hz; while higher coherence values were observed between dorsal and ventral hippocampus in the Ovx group, mainly ranging between 8-9 Hz. **Conclusions:** Theta activity in the prefrontal cortex, ventral hippocampus and dorsal hippocampus showed different characteristics during performance of a spatial learning/memory test, under actions exerted by estrogens secreted by the ovary along estrous cycle, than in absence of ovary estrogen secretion, suggesting that estrogens account for different functioning of these structures during spatial learning/memory, possibly influenced through changes in the estrogen dependent serotonergic activity, though, in the present study, without remarkable changes in the performance of spatial learning/memory tests.

Key words: Power/Coherence of theta activity, dorsal hippocampus, ventral hippocampus prefrontal cortex, ovariectomized rats.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Introducción

Las funciones cognoscitivas son una expresión muy importante del funcionamiento cerebral. En condiciones normales, requieren de la presencia de estructuras neuronales que favorecen la conectividad sináptica y el flujo de señales eléctricas y químicas para la codificación, almacenamiento y recuperación de la información en regiones cerebrales tales como el hipocampo y la corteza prefrontal. Sin embargo, diversas condiciones fisiopatológicas que afectan la configuración y el funcionamiento de los circuitos neuronales en dichas regiones cerebrales, así como sus interrelaciones funcionales dan lugar al deterioro de las funciones cognoscitivas.

En estas condiciones parece de la mayor importancia abordar el estudio de las características morfológicas y funcionales de las estructuras cerebrales involucradas en las funciones cognoscitivas, así como los procesos cerebrales que permiten su interacción funcional y finalmente las diversas expresiones del aprendizaje y la memoria.

En este sentido, la habilidad del cerebro de generar respuestas adaptativas ante las condiciones del entorno, tienen una expresión en la actividad oscilatoria cíclica de los potenciales de campo (LFPs) de regiones cerebrales interconectadas (Buzsáki, 2009). Asimismo, en los mamíferos, las interacciones de LFP entre sub-regiones del hipocampo (HPC) y la corteza prefrontal medial (mPFC) tienen un papel relevante en muchas funciones cognitivas que son fundamentales para sobrevivir, por ejemplo, la codificación y recuperación de la información de señales ambientales asociadas con la conducta orientada (Colgin, 2011; Harris & Gordon, 2015).

Así, en diversos modelos experimentales, se ha mostrado que la eficiencia del hipocampo para el procesamiento de la información involucrada en el aprendizaje y la memoria, se relaciona con la presencia y las características de la actividad theta hipocampal (Clayton y col., 2018; O’Keefe y Recce, 1993; Olvera. Cortés y col., 2002; 2004, 2012). Esta correlación entre la actividad theta y la eficiencia en el desempeño de funciones cognoscitivas ha sido abordada recientemente en seres humanos, en los que se ha obtenido evidencia de que la disociación en la potencia relativa de las oscilaciones theta de baja (2-5 Hz) y alta (5-9 Hz) frecuencia, en el hipocampo anterior y posterior, se relaciona con mejor desempeño en tareas de memoria asociativa (Kota y col., 2020).

Por otra parte, las modificaciones de la conectividad y la interacción funcional del hipocampo y la corteza prefrontal (HPC-mPFC) se han asociado con características diferentes en los procesos cerebrales y en la expresión de la conducta, así como con deterioro cognoscitivo en el curso de enfermedades neuro- psiquiátricas (Sigurdsson & Duvarci, 2016).

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Se conoce que, en los seres humanos, el hipocampo se encuentra conectado ampliamente con la corteza prefrontal (Teipel y col., 2010). Esta estructura establece conexiones aferentes y eferentes con regiones corticales involucradas en el procesamiento de la información sensorial; así como con otras estructuras subcorticales, entre las que destacan la amígdala, el hipocampo y el subículo (Siddiqui y col., 2008; Van Eden y Buijs, 2000). En particular, el hipocampo ventral es el origen de proyecciones neuronales que terminan directamente en estructuras nerviosas de la corteza prefrontal proporcionando el sustrato neural de una ruta muy importante para el flujo de información relacionada con las representaciones hipocámpales de contextos espaciales hacia la corteza prefrontal. Con esta información aferente el funcionamiento de los circuitos neuronales propios de la corteza puede dar lugar a representaciones y contextos asociados al curso de los procesos de aprendizaje y memoria (Eichenbaum, 2017).

Se ha propuesto que dichas conexiones, que permiten la sincronización funcional en el circuito vHPC-mPFC subyacen al procesamiento de la información proveniente de las señales del ambiente para asignar un significado, valor o contenido emocional y guiar una respuesta conductual apropiada con base al reto o al estímulo ambiental percibido (Calhoun & Tye, 2015). De hecho, en ratones macho se ha mostrado que la sincronía de fase de la frecuencia theta (~8 Hz) en vHPC-mPFC, así como la sincronización de la descarga de las neuronas de mPFC con la actividad theta de vHPC es crucial para la expresión de conducta innata de evitación en pruebas de aproximación-evitación en situaciones de conflicto, como el laberinto plus elevado (Padilla-Coreano y col., 2016, 2019).

Por otra parte, se sabe que los mecanismos homeostáticos que están involucrados en la construcción y mantenimiento del sustrato neural y los procesos neuroquímicos que se requieren para el adecuado funcionamiento de las estructuras cerebrales involucradas en las funciones cognitivas, son susceptibles de ser modificados por las acciones de las hormonas gonadales en mujeres y en hembras de diversas especies de mamíferos. De hecho, las diferencias de la conducta de los mamíferos, atribuibles al sexo son debidas en parte a los efectos organizacionales y reguladoras (activación y/o inhibición de procesos) de las hormonas esteroides circulantes, sobre la estructura y la función de las neuronas y de otras células en el sistema nervioso central (McEwen, 1981, McEwen y col., 2012), mediadas por receptores a estrógenos, progesterona y andrógenos, abundantes en regiones tales como la amígdala, el HPC y la mPFC (Simerly y col., 1990). Así, se ha mostrado que, las variaciones cíclicas naturales de estrógenos y progesterona pueden dar lugar a modificaciones de la conectividad funcional entre HPC y mPFC, en mujeres (Arélin y col., 2015), así como en las conductas de ansiedad en hembras de roedores (Frye y col., 2000; Marcondes y col., 2001; Mora y col., 1997).

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

En las mujeres, lo mismo en hembras de otras especies, la formación y mantenimiento del sustrato neuronal adecuado para el desempeño de las funciones cognoscitivas depende en gran medida de las acciones de los estrógenos en el cerebro (McEwen y col., 1995; Velázquez-Zamora y col., 2012, 2016; Hara y col., 2015; González-Flores y col., 2015;), de tal manera que la reducción o supresión de la secreción de estrógenos ováricos, como ocurre en mujeres post-menopáusicas o luego de la extirpación quirúrgica de los ovarios, se considera un factor de riesgo para el deterioro de las funciones cognoscitivas (Huang y col., 2015; Gartlehner y col., 2017; Devi, 2018).

Entre los efectos más importantes inducidos por los estrógenos en el cerebro, se han descrito los procesos de plasticidad y conectividad sináptica; en estructuras cerebrales tales como el hipocampo, el hipotálamo y la corteza cerebral, involucrados en las funciones cognoscitivas. Por el contrario, la ausencia de acciones estrogénicas puede dar lugar a la alteración de la conectividad sináptica y el flujo de señales eléctricas y químicas en dichas regiones cerebrales y deterioro cognoscitivo (McEwen y cols, 1995; González-Burgos y cols, 2005; Spencer y cols, 2008; González-Burgos, 2009; Zhu, 2017).

En este sentido, se ha mostrado que el número y proporciones relativas de los diferentes tipos de espinas dendríticas en las neuronas piramidales del hipocampo y de la corteza prefrontal, que forman parte fundamental de las estructuras sinápticas en las neuronas, varían en relación directa con las concentraciones plasmáticas del estradiol sintetizado en el ovario y con la síntesis de estradiol en el cerebro (González-Burgos y cols., 2015; Khan y cols., 2013; Chen y cols., 2009; Prange-Kiel y cols., 2009; Hojo y cols., 2004; González-Burgos y cols., 2005). De esta manera, las acciones estrogénicas sobre el sustrato neural involucrado en la conectividad sináptica y el flujo de señales eléctricas y químicas en HPC, mPFC y en otras regiones cerebrales que participan en la integración de las funciones cognoscitivas, podrían reflejarse en las características de diversas formas de expresión del funcionamiento cerebral, incluyendo a la actividad eléctrica cerebral.

En un estudio reciente, se describen y comparan los patrones de oscilación de los potenciales de campo dentro de la frecuencia de la banda theta y de conectividad funcional entre las subregiones prelímbica e infralímbica de la mPFC y las subregiones, CA1 dorsal y CA1 ventral del hipocampo, en ratas macho y en hembras en distintas fases del ciclo estral, durante la actividad exploratoria en campo abierto (Schoepfer y col., 2020). Los resultados, basados en el análisis espectral de potencia y en la fase de la actividad theta, muestran diferencias importantes en la sincronización funcional del hipocampo y la corteza prefrontal preferentemente entre vHPC con PrL y dHPC con IL, tanto en machos como en hembras. Además, la sincronía funcional de la actividad theta entre vHPC-PrL es significativamente mayor en machos que en hembras; en estas, las características de la relación HPC-mPFC, muestra diferencias importantes dependiendo de las fases del ciclo estral.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

En conjunto, estos hallazgos sustentan la presencia de modificaciones de la relación funcional HPC-mPFC, por efecto de las hormonas gonadales, en particular de los estrógenos sintetizados en el ovario.

Existen pocos estudios referentes a las acciones estrogénicas sobre la actividad oscilatoria de los campos eléctricos del hipocampo, en la banda de frecuencia de la actividad theta, relacionadas con la eficiencia de las funciones cognitivas, tales como el aprendizaje y la memoria espacial, dependientes de la interacción funcional entre HPC y mPFC. Por lo que en el presente trabajo se estudiarán las modificaciones de las oscilaciones de campo eléctrico del hipocampo y la corteza prefrontal, en el rango de la banda theta, durante el aprendizaje y la memoria espacial, atribuibles a las acciones de los estrógenos secretados por el ovario, en el sistema nervioso central, en ratas.

Antecedentes

Relaciones estructurales y funcionales del hipocampo y la corteza prefrontal.

El hipocampo es una estructura bilateral que se encuentra ubicada en el lóbulo temporal del cerebro de los mamíferos, tradicionalmente se ha dividido en una parte dorsal y una parte ventral y en cortes coronales pueden identificarse sus características morfológicas más importante relacionadas con sus funciones de codificación y procesamiento de la información, en función del aprendizaje y la memoria. Partiendo de la parte del hipocampo más cercana a la superficie ventricular se encuentra el estrato *alveus*, formada por fibras nerviosas que conducen información aferente y eferente al hipocampo, enseguida se encuentra el estrato *oriens* donde se encuentran las dendritas basales de las células piramidales que constituyen el estrato piramidal, con los segmentos CA1, CA2 y CA3, al cual le sigue el estrato radiado y finalmente el estrato *lacunoso molecular*, donde se localizan las dendritas apicales de las células piramidales. Cerca del inicio del estrato piramidal (CA3) se encuentra el giro dentado formado por varias capas de células granulares que son parte importante de la vía de entrada de información al hipocampo, mediante conexiones sinápticas glutamatérgicas. A su vez, las células granulares relevan la información, a través de las fibras musgosas y sinapsis glutamatérgicas, hasta las neuronas piramidales de CA3, las cuales establecen conexiones glutamatérgicas con las neuronas piramidales de CA1, a través de las colaterales de Schaffer, (Pignatelli y col., 2012) para completar el circuito trisináptico, involucrado de manera importante en la codificación de información en el hipocampo (Figura 1).

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Existen abundantes evidencias de que el hipocampo tiene una participación fundamental en los procesos de aprendizaje y memoria, a través de la codificación y procesamiento de la información que debe ser almacenada y en su momento recuperada como parte de procesos conscientes que dan por resultado el aprendizaje y la memoria espacial, la memoria episódica, la memoria declarativa y la codificación de experiencias en general (Alkon y col., 1991; O’Keefe y Nadel y Eichenbaum, 1999; Tulving, 2002; Squire, Stark y Clark, 2004;).

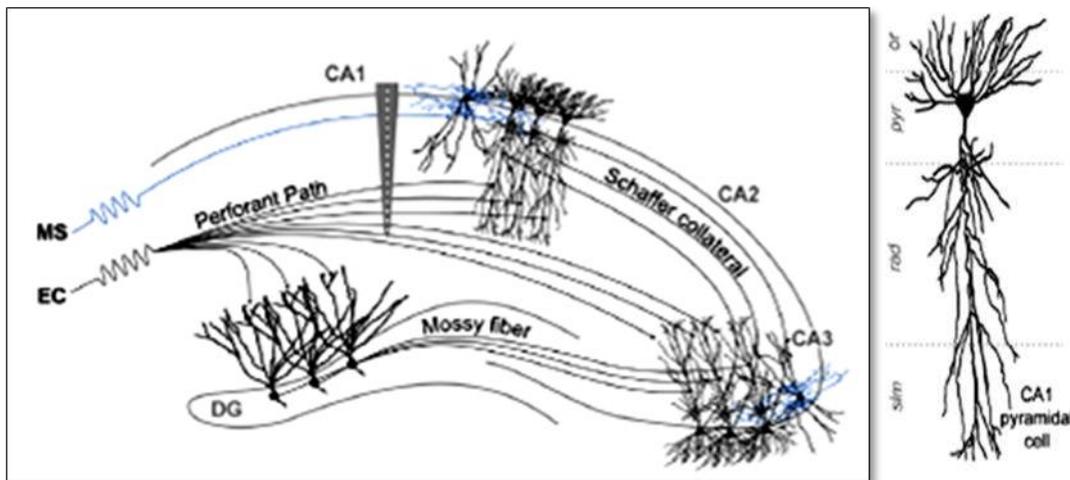


Figura 1. Circuito trí-sináptico y principales regiones y conexiones del hipocampo. MS, septo medial; EC, corteza entorrinal; estratos or, oriens; Pyr, piramidal; rad, radiado; slm, lacunoso molecular. (Tomado de Pignatelli, y col., 2012).

Parte de estas evidencias, provienen de estudios clínicos en pacientes con lesión del lóbulo temporal, incluyendo al hipocampo, que perdieron la capacidad para aprender y generar memorias nuevas a largo plazo (amnesia anterógrada). Asimismo, la lesión del hipocampo en seres humanos impide la formación de la memoria explícita (recuerdo de imágenes y lugares), aunque pueden aprender nuevas destrezas motoras (memoria implícita) (Milner, Squire y Kandel, 1998). Asimismo, se considera que el hipocampo contribuye al procesamiento de información que permanece en sus circuitos neuronales temporalmente y debe ser transferido a otras estructuras cerebrales en función de la memoria en el largo plazo.

Los resultados de estudios experimentales indican que las lesiones del hipocampo o de las estructuras asociadas funcionalmente a través de conexiones neuronales (fimbria, fórnix, septum, corteza entorrinal, y complejo subicular), provocan deficiencias graves y permanentes en numerosas habilidades espaciales como la navegación en un ambiente que demanda la asociación de las señales que se encuentran en el entorno, a fin de lograr una meta (O’Keefe y Nadel, 1978). A este respecto, cabe destacar los hallazgos referentes a la existencia de neuronas piramidales que forman parte de los segmentos CA1 y CA3 del cuerno de Ammon del hipocampo, que se activan en respuesta a la presencia de señales espaciales ubicadas en puntos específicos del entorno, que podrían formar un mapa tridimensional en el

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

hipocampo, que permita identificar la posición del individuo con respecto a su entorno, a partir de señales neuronales que funcionarían como elementos de representación del ambiente (O’Keefe y Dostrovsky, 1971; Nadel y Eichenbaum, 1999).

El estudio experimental, en la rata, de los procesos cerebrales involucrados en las funciones cognoscitivas en las que participan de manera conjunta el hipocampo y la corteza prefrontal ha llevado a la identificación de las conexiones entre ambas regiones cerebrales. Se sabe que en esta especie el segmento CA1 del hipocampo ventral (vHPC) envía proyecciones glutamatergicas directas a las subregiones ipsilaterales de la mPFC, denominadas corteza prelímbica (PrL) y corteza infralímbica (IL) (Hoover & Vertes, 2007; Thierry y col., 2000); en tanto que las neuronas del segmento CA1 del hipocampo dorsal (dHPC) en la rata establecen una conexión indirecta con la mPFC, a través de un relevo sináptico en los núcleos mediales del tálamo (Vertes., 2006).

En los primates y en los seres humanos, la corteza prefrontal (CPF) abarca la mayor parte de los lóbulos frontales, corresponde al 27-29% de la corteza cerebral, éste es el mayor porcentaje de extensión de la corteza prefrontal entre las especies de primates y de otros mamíferos. La corteza prefrontal en los seres humanos, incluye la CPF lateral, CPF medial o cingulada y la CPF orbital, también conocida como corteza orbito-frontal (COF), las cuales se encuentran ampliamente interconectadas con diversas estructuras cerebrales (Siddiqui y col., 2008).

Gran parte de la información acerca del funcionamiento de la corteza prefrontal ha sido obtenida en modelos en diversas especies de mamíferos desde roedores hasta primates, de ahí la importancia del establecimiento de homologías anatómicas entre la corteza prefrontal de los seres humanos y la corteza prefrontal de diferentes especies. En particular, en la rata las partes de la corteza prefrontal involucradas en las funciones cognoscitivas son: la región dorsal-medial que incluye la corteza precentral (CPrm), y la corteza del cíngulo anterior dorsal y ventral (CA), así como en la región ventral-medial que incluye la corteza orbital-medial (OM), la corteza prelímbica (PL) y la corteza infralímbica (IL). Estas regiones desempeñan un papel importante en la memoria de trabajo basada en la percepción visual y la ubicación de señales en el entorno. Las lesiones de estas zonas de la corteza en las ratas, producen déficits en la ejecución de tareas de memoria de trabajo espacial (Kesner y Churchwell, 2011).

La corteza prefrontal participa en el manejo de la información proveniente de las otras regiones corticales involucradas en el procesamiento de la información sensorial; así como con estructuras subcorticales entre las que destacan la amígdala, el hipocampo y el subículo (Siddiqui y col., 2008; Van Eden y Buijs, 2000), en función de la expresión de patrones de comportamiento basados en el aprendizaje, la memoria, la toma de decisiones, el razonamiento, la flexibilidad del comportamiento y la planeación, lo que permite al individuo

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

establecer la correspondencia de circunstancias que se han dado en el pasado, con las del momento presente, y con aquellas que podrían darse en el futuro (Funahashi, 2017).

Estos procesos neurales parecen corresponder en los seres humanos a la memoria de trabajo, término que se refiere tanto al almacenamiento como al procesamiento de la información con fines y metas específicos (Funahashi, 2017) de tal manera que permitiría la comprensión y representación mental del entorno inmediato, la retención de información sobre experiencias, la adquisición de nuevos conocimientos, la solución de problemas y la formulación de estrategias de acción de acuerdo a objetivos actuales (Funahashi, 2017).

En el flujo y procesamiento de información en la corteza prefrontal, relacionados con el aprendizaje y la memoria, juegan un papel muy importante las conexiones aferentes que provienen de diversas estructuras cerebrales, especialmente del hipocampo y forman conexiones sinápticas con las neuronas piramidales de la corteza prefrontal; así como la conectividad en los circuitos neuronales que forman parte de esta estructura cerebral (Eichenbaum, 2017, Siddiqui y col., 2008; Teipel y col., 2010; Van Eden and Buijs, 2000).

Así mismo, el número y características de las espinas dendríticas localizadas en las arborizaciones, basales y apicales, de las neuronas piramidales de las capas III y V de la corteza prefrontal son parte fundamental del sustrato neural de conectividad sináptica. El papel de las espinas dendríticas como estructuras post-sinápticas principales para la comunicación celular excitatoria, así como las consecuencias de las modificaciones en su densidad y configuración, para la conectividad sináptica y funcionamiento de la corteza prefrontal ha sido abordado experimentalmente por diversos autores a través de la correlación de la densidad y las proporciones relativas de diferentes tipo de espinas dendríticas con el desempeño en la ejecución de tareas cognoscitivas (González-Burgos, 2009).

Características y significado funcional de la actividad theta.

La actividad theta y sus correlatos con la actividad motora, las funciones cognoscitivas, especialmente el aprendizaje y la memoria espacial, y la conducta han sido estudiados ampliamente (Núñez y Bruño, 2021). Se ha mostrado que, en el hipocampo, las oscilaciones theta y gamma son los ritmos con mayor significación funcional en animales que se mueven libremente (Buzsáki, 2002; Vanderwolf, 1969). Asimismo, se ha señalado la importancia de la actividad theta para el procesamiento de la información en el hipocampo, en función de la codificación y recuperación de la información en los circuitos neuronales del hipocampo durante el aprendizaje y la memoria espacial (García y col., 2013; Hasselmo, 2005; Hasselmo y Eichenbaum, 2005). En este sentido, la modulación de la actividad theta en el hipocampo y la capacidad de la actividad theta para influir en el funcionamiento de otras estructuras cerebrales involucradas en el aprendizaje y la memoria han sido consideradas como aspectos relevantes entre los mecanismos de integración neural de las funciones cognoscitivas (López-Madrona y col., 2020).

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Características y relación funcional de la actividad theta con las funciones cognitivas

Las características de la actividad theta, como fenómeno electrográfico resultante del funcionamiento cerebral (actividad sinusoidal de alto voltaje) y su relación con las funciones cognitivas, han motivado el interés por comprender su significado funcional, a partir del trabajo de Winson (Winson, 1978) quien mostró que la pérdida del ritmo theta hipocampal da lugar a deficiencias del aprendizaje y memoria espacial en la rata. Existen argumentos que apoyan la hipótesis de que los ritmos theta surgen debido a propiedades celulares intrínsecas, sin embargo, también pueden depender de varios osciladores theta en todo el cerebro. Este sería el caso de las funciones cognitivas, que requieren de la coordinación de la actividad de muchas neuronas en diferentes estructuras cerebrales. En este sentido se ha prestado especial interés a los datos experimentales que sugieren que los ciclos de la actividad theta pueden ser referentes para reunir información que daría por resultado un procesamiento más eficiente del aprendizaje y la memoria espacial. Asimismo, el hecho de que el acoplamiento de la actividad theta facilita la comunicación y flujo de información entre varias estructuras cerebrales ligadas funcionalmente (Colgin, 2013).

En un principio se propuso que la actividad theta sería generada en el Septum Medial (SM), dado que la lesión de esta estructura desorganiza la actividad theta (Vertes & Kocsis 1997; Mitchell y col., 1982, Mizumori et al. 1990). Asimismo, se ha descrito que interneuronas GABAérgicas inhibitoras en el SM, que expresan canales catiónicos operados por nucleótidos cíclicos, que descargan rítmicamente, con características de marcapaso, en fase con la actividad theta, que se registra en el hipocampo (Varga y col., 2008; Hangya y col., 2009). Por otra parte, aunque las neuronas colinérgicas del SM no descargan rítmicamente siguiendo la frecuencia theta, y no podrían considerarse como marcapasos, pueden modular la excitabilidad de otras neuronas de manera que facilitan su descarga repetitiva e intermitente en la frecuencia theta. Además, las interconexiones aferentes-eferentes entre el SM y el hipocampo pueden ser muy importantes para mantener el acoplamiento funcional de ambas estructuras (Toth y col., 1993).

Otros trabajos han puesto en duda la participación del SM como único generador de la actividad theta ya que esta puede ser registrada en preparaciones de hipocampo *in vitro*, sin conexiones con el SM. Asimismo, la actividad theta persiste en el segmento CA1 luego de la remoción del segmento CA3 del cuerno de Ammon, indicando que en CA1 existe el sustrato neural necesario para la generación de actividad theta (Goutagny y col., 2009). De hecho, el registro de la descarga de las neuronas piramidales de CA1 muestra la generación rítmica de potenciales post-sinápticos inhibitorios, en tanto que en las interneuronas se registran potenciales post-sinápticos excitatorios. Estos resultados sugieren que la actividad theta rítmica se produce por la interacción entre neuronas piramidales e interneuronas en los circuitos hipocampales, y que el hipocampo posee el sustrato neuronal para la generación del ritmo theta.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Sin embargo, aunque el hipocampo puede poseer la maquinaria necesaria para producir actividad theta intrínsecamente *in vitro*, se ha mostrado que la lesión o la inactivación del SM altera las características de la actividad theta en estructuras que reciben proyecciones del SM, incluyendo a la corteza entorrinal y al hipocampo por lo que se considera que el septo medial está implicado en la generación de actividad theta asociada a la ejecución de diversos patrones de comportamiento en animales (Mitchell y col.,1982, Mizumori y col., 1990, Brandon y col.,2011, Koenig y col.,2011). En este sentido, se ha mostrado que la transición de la actividad eléctrica del SM hacia el ritmo theta ocurre aproximadamente 500 milisegundos antes de que la actividad theta aparezca en el hipocampo (Bland y col., 1999), asimismo, se ha observado que las descargas de las interneuronas marcapaso del SM se encuentran en fase con las oscilaciones de la actividad theta hipocampal, aproximadamente 80 milisegundos después de la aparición de la actividad theta , apoyando la idea de que la actividad theta del hipocampo parece estar comandada por las interneuronas del SM, luego de un retraso que podría reflejar el tiempo que tarda el reclutamiento del número necesario de neuronas hipocampales para integrar una red de sincronía (Hangya y col., 2009).

La idea de la existencia de múltiples osciladores que pueden contribuir a la actividad theta del hipocampo en diferentes situaciones funcionales, ha surgido de los resultados experimentales que muestran que la señales excitatorias, provenientes de la corteza entorrinal y del segmento CA3 del cuerno de Ammon, que arriban a los estratos radiados y lacunoso molecular, pueden generar dipolos que mantienen a las interneuronas hipocampales descargando rítmicamente a la frecuencia de la actividad theta. Así, luego de la lesión de la corteza entorrinal el dipolo en el estrato lacunoso molecular desaparece. Por otra parte, la actividad theta remanente luego de la lesión de la corteza entorrinal, desaparece por efecto de la atropina, un antagonista de receptores colinérgicos muscarínicos, en contraste con otros ritmos theta que persisten aún bajo los efectos de la atropina, y que están asociados a patrones específicos de comportamiento. En estas condiciones parecería que la corteza entorrinal es capaz de proveer suficiente actividad excitatoria para comandar la actividad theta del hipocampo en situaciones conductuales específicas, pero que en ausencia de la actividad theta, otros factores (aferecias colinérgicas del SM) pueden mantener las oscilaciones en la frecuencia de la banda theta, en el hipocampo (Colgin, 2013).

Las interneuronas en los circuitos neuronales del hipocampo pueden ser esenciales para generar ritmos theta en esta estructura. Una característica común de las interneuronas del hipocampo y de las interneuronas marcapasos en el septo medial es la expresión de canales catiónicos no selectivos operados por nucleótido (HCN), que se activan por hiperpolarización. La activación de los canales HCN da lugar a corrientes despolarizantes lentas (corrientes I_h) que pueden llevar a la membrana de vuelta al umbral y desencadenar potenciales de acción que forman parte de secuencias repetitivas de eventos que consisten en un potencial de acción, una hiperpolarización posterior, una despolarización a través de los

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

canales de HCN y otro potencial de acción que vuelve a iniciar el ciclo. De este modo, los canales HCN pueden facilitar el disparo rítmico en las neuronas a intervalos que corresponden a la frecuencia de la actividad theta. Se ha visto que la CE puede ser la vía de entrada de impulsos excitatorios provenientes de las neuronas colinérgicas del septo medial que producen despolarizaciones lentas en las neuronas del hipocampo. De esta manera los canales HCN pueden ser un mecanismo celular clave que contribuye a la generación del ritmo theta (Colgin, 2013).

La actividad oscilatoria cíclica es un fenómeno que puede ser compartido por regiones cerebrales que están interconectadas y están involucradas de manera conjunta en las mismas funciones cerebrales. Tal es el caso del hipocampo y la corteza prefrontal donde la interacción de ambas estructuras a través de la sincronización de oscilaciones de campo eléctrico en el rango de la banda theta tiene un papel relevante en la codificación y recuperación de señales ambientales relacionadas con el aprendizaje y la memoria espacial (Buzsáki, 2009; Colgin, 2011; Harris y Gordon, 2015).

De hecho, los patrones de descarga de las neuronas piramidales del hipocampo están organizadas en secuencias de acuerdo con las oscilaciones de la actividad theta, la cual resulta de la interacción compleja entre diferentes generadores de actividad rítmica, durante patrones de conducta que requieren la coordinación entre representaciones de memoria y señales aferentes del entorno (López-Mardona y col., 2020).

Estos hallazgos tendrían importancia para entender que la sincronización funcional del hipocampo y la corteza prefrontal, con base en oscilaciones del potencial de campo en la frecuencia de la actividad theta, es parte importante de los mecanismos cerebrales involucrados en las respuestas emocionales ligadas al aprendizaje y la memoria, tanto en roedores como en seres humanos.

Acciones y efectos de los estrógenos en el cerebro.

Se ha descrito que las acciones del E2 en el cerebro están mediadas por su interacción con dos receptores a estrógenos (ER) primarios, el receptor estrogénico-alfa ($ER\alpha$) y el receptor estrogénico-beta ($ER\beta$). Además, se ha caracterizado un receptor estrogénico acoplado a proteínas-G (GPR30 o GPR1), el cual modula la actividad de vías de señalización por segundos mensajeros intracelulares. Las concentraciones relativas y la distribución subcelular de los diferentes tipos de receptores en el soma neuronal, mitocondrias, retículo endoplasmático, dendritas y estructuras especializadas pre y post sinápticas, varían entre las distintas regiones cerebrales (Brailoiu y col., 2007; Chen y cols., 2009; Milner y col., 2001; Mitra y col., 2003; Mitterling y col., 2010). Tanto los $ER\alpha$ como los $ER\beta$ se expresan también en los astrocitos, en los que se puede activar la síntesis y liberación de factores de tráfico como resultado de las acciones estrogénicas (Dhandapani y Brann, 2007).

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

La distribución de los ER en el cerebro es heterogénea, así se ha mostrado que hipocampo, el hipotálamo y el área preóptica, tienen gran cantidad de ER α , en tanto que su densidad es baja en la corteza cerebral. En contraste, los ER β se ubican predominantemente en la corteza cerebral, aunque también son abundantes en el hipocampo, el bulbo olfatorio, el septum, el área preóptica, el núcleo de la *estria terminalis*, la amígdala, el núcleo paraventricular del hipotálamo, el tálamo, el área tegmental ventral, la sustancia negra y el cerebelo (Kalita y cols., 2005; Milner, 2005; Levin, 2005; Hammes y Levin, 2007).

En estas condiciones, se asume que además del hipotálamo, muchas otras regiones del sistema nervioso central, incluyendo a la médula espinal, el cerebelo, los sistemas nigro-estriatal y mesolímbico, el tálamo, la región tegmental ventral, el septum, la amígdala, el hipocampo y la corteza cerebral, lo mismo que sus interconexiones sinápticas a través de diversos neurotransmisores, son “blancos” importantes para las acciones estrogénicas (McEwen y Milner, 2007; McEwen y col., 2012).

Entre estas regiones cerebrales, el hipocampo junto con la corteza prefrontal son estructuras fundamentales para la adquisición, codificación, almacenamiento, recuperación, procesamiento y transmisión de información a otras regiones corticales y subcorticales, como se requiere para el aprendizaje, la memoria y la ejecución de tareas cognoscitivas (Morris, 2007). Así en el hipocampo de los seres humanos y de los roedores los ER β y los ER α pueden ser mediadores de diferentes acciones biológicas y diferentes efectos sobre las funciones cognoscitivas debido a las particularidades de su distribución celular y subcelular (Foster y col., 2012).

La presencia de estos diferentes tipos de receptor a estrógeno en las neuronas y las células gliales, que forman parte de la estructura y los circuitos neuronales del hipocampo, adquiere gran importancia debido al papel fundamental del hipocampo para la codificación de la información y el procesamiento de las señales eléctricas y químicas involucradas en los procesos cerebrales, que dan lugar a las funciones cognoscitivas. De esta manera, las acciones estrogénicas mediadas por receptores, se traducen en cambios en la densidad, la configuración y las proporciones relativas de los diferentes tipos de espinas dendríticas en las células piramidales del segmento CA1 del cuerno de Ammón del hipocampo y de las capas III y V de la corteza prefrontal, los cuales son parte fundamental de la generación de señales, la comunicación celular y los cambios plásticos que inciden en las características del aprendizaje y la memoria espacial (Mukai y cols., 2010;; Marin y cols., 2009; García-Segura y cols., 2010; Roepke y cols., 2011; Murakami y cols., 2018).

Vía clásica para las acciones estrogénicas mediadas por ER.

Actualmente se acepta que la interacción de los estrógenos con sus receptores puede seguir una vía considerada clásica (Figura 2), en la que el E2 se une a sus receptores intracelulares, éstos se dimerizan y una vez que han sido translocados al núcleo, actúan como factores de

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

transcripción mediante la interacción con sitios específicos de respuesta a estrógenos en el genoma (Fuentes y Silveyra, 2019).

Si consideramos la diversidad del conjunto de procesos celulares y moleculares del hipocampo que pueden ser modificados por E2, cabría anticipar que el E2 puede regular la expresión de gran cantidad de genes hipocampales (Han y col., 2009). Así, la activación de ER α y ER β , influye de diversas maneras en la expresión de genes involucrados en la neuroprotección contra isquemia y proteína β -amiloide, incrementa la expresión de genes involucrados en la sinaptogénesis, entre otros. No obstante que ER β , es el receptor con expresión predominante en el hipocampo, ER α posee mayor actividad transcripcional. Esto se debe en parte a las diferencias estructurales que afectan la afinidad de los receptores por E2 y las interacciones con activadores y represores. Se ha mostrado que concentraciones bajas de E2 activan preferentemente la transcripción dependiente del ER α , sin embargo, ante las concentraciones bajas de estradiol el ER β se puede heterodimerizar con ER α y actuar como un regulador negativo de la transcripción mediada por ER α . En consecuencia, ER β parece desempeñar un papel regulador de la transcripción dependiente de ER α en el hipocampo (Bean y col., 2014).

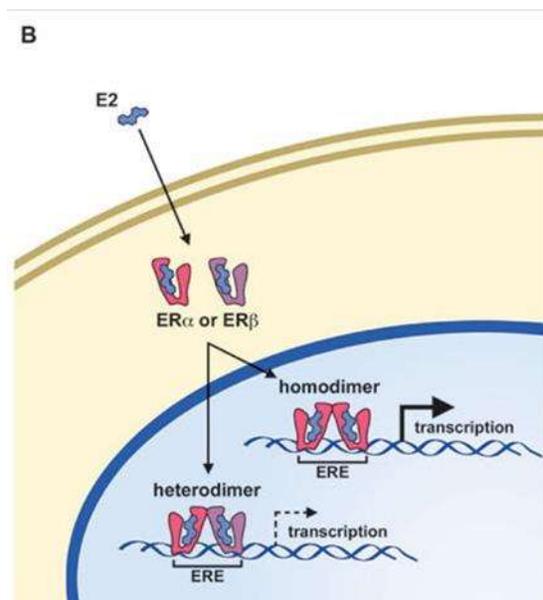


Figura 2. En la vía clásica el receptor de E2 se une al receptor alfa o beta inactivo dentro del citoplasma o núcleo de la célula. El monómero del receptor de estrógeno activado forma un dímero con otro monómero del receptor de estrógeno activado para crear un homodímero o un heterodímero que luego se une a un elemento de respuesta de estradiol (ERE) dentro del ADN para modificar la transcripción de los genes (Tomado de Bean, 2014).

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Vía de señalización rápida para las acciones estrogénicas mediadas por ER

Se ha descrito que el estradiol puede inducir fenómenos celulares que ocurren con mayor rapidez que los que están mediados por los receptores intracelulares $ER\alpha$ y $ER\beta$ a través de la vía clásica de acciones estrogénicas.

La activación de vías señalización rápida (Figura 3) para las acciones estrogénicas está mediada por receptores de membrana, incluido el receptor acoplado a la proteína G (GPER1) y la interacción de $ER\alpha$ y $ER\beta$ con receptores metabotrópicos. Estos receptores de membrana inician la activación de mediadores intracelulares o segundos mensajeros como Ca^{2+} , fosfolipasa C y la adenil-ciclasa con la subsiguiente activación de una serie de quinasas (B-RAF, IP3K, Src, ERK, AKT, PKA, PKC), que a su vez pueden influir rápidamente en la fisiología neuronal o fosforilar factores de transcripción como CREB o $ER\alpha$ para inducir la transcripción de genes. Así, estas acciones dan lugar a cambios estructurales en las sinapsis existentes y en la sinaptogénesis que sustenta la formación, consolidación, almacenamiento y recuperación de la memoria. Por otra parte, la activación de receptores estrogénicos membranales GPER1 y $ER\alpha$ pueden iniciar cascadas de señalización que involucran al Ca^{2+} y ERK, implicadas en la supervivencia neuronal (Bean,2014).

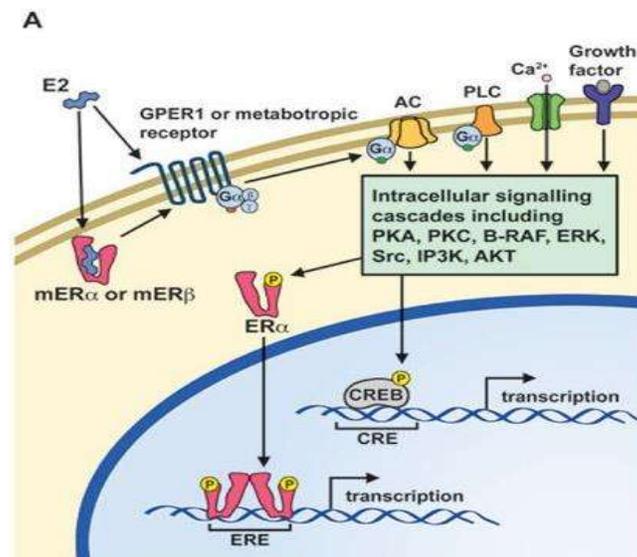


Figura 3. Representación de la vía de señalización rápida para acciones estrogénicas. El estrógeno activa los receptores de membrana y los receptores acoplados a la proteína G para inducir cascadas de señalización intracelular que influye rápidamente en la fisiología neuronal o conduce a la fosforilación del receptor de estrógeno alfa o de las proteínas CREB (Tomado de Bean, 2014).

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

En conclusión, las acciones genómicas y no genómicas de los ERs, la densidad de espinas dendríticas, el número de sinapsis en el segmento CA1 del cuerno de Ammon del hipocampo y la corteza prefrontal varían de acuerdo con las concentraciones plasmáticas de E2 durante el ciclo estral en ratas (Mukai y col., 2010; Yague y col., 2008; Segal, 2001; Frick y col., 2010; Mendoza-Garcés y col., 2011), y estas variaciones a su vez tienen relación con cambios en la eficiencia de la ejecución en pruebas de aprendizaje y memoria espacial (González-Burgos y col., 2005, Gonzáles Burgos., 2009, 2012, Zurcovsky y col., 2006). Estas características de la estructura y la función del hipocampo, dependientes de E2, se alteran en ausencia de E2 en plasma, luego de ovariectomía; sin embargo, las espinas dendríticas y la conectividad sináptica en el segmento CA1 del cuerno de Ammon del hipocampo pueden ser reestablecidos mediante terapia de remplazo con E2 (Murakami y col., 2018, Velázquez-Zamora y col., 2012). Además, la inhibición de la síntesis de E2 en el hipocampo, y en la corteza prefrontal da lugar a la disminución de la densidad de espinas dendríticas y sinapsis y a la regulación a la baja de la síntesis de proteínas en estructuras sinápticas (Hojo y col., 2004; Mukay y col., 2010; Prange-Kiel y Rune 2006; Zhou y col., 2010). Con base en estos datos, queda claro que la estructura y las funciones del hipocampo son en gran medida dependientes de las acciones del E2 endógeno, derivado de la esteroidogénesis en los ovarios y en el cerebro.

Estrógenos – Actividad eléctrica cerebral – Actividad theta.

La capacidad de los estrógenos de inducir cambios en las características de la actividad eléctrica de diversas estructuras cerebrales ha sido conocida desde hace tiempo. En efecto, varios autores (Alcaraz y col., 1969; Beyer y col., 1971) mostraron que el estradiol provoca cambios importantes en el patrón de descarga multineuronal, de diferentes grupos de neuronas en la formación reticular mesencefálica y el hipotálamo, ante estímulos de diversas modalidades sensoriales (visual, auditivo, somático), y ante estimulación genital (vaginal, del cérvix uterino). Los resultados fueron interpretados en el contexto de la participación de la información sensorial relevante para el comportamiento sexual de la gata y mostraron que el cerebro puede funcionar de manera diferente en presencia o en ausencia de acciones estrogénicas y que los cambios en la actividad eléctrica cerebral están relacionados con las modificaciones del funcionamiento dependientes de las acciones estrogénicas en regiones particulares del cerebro.

En este sentido, se ha establecido que las acciones de las hormonas gonadales, sobre la estructura y el funcionamiento del sustrato neuronal en el cerebro, están relacionadas principalmente con sus concentraciones plasmáticas y determinan diferencias en el comportamiento de los mamíferos (McEwen, 1981). Por lo que cabría esperar que las acciones estrogénicas también fueran determinantes de las características de respuestas conductuales adaptativas basadas en procesos de aprendizaje y memoria, ante diversas situaciones cambiantes en el entorno.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

La capacidad del cerebro para generar dichas respuestas depende en gran parte de la sincronización de actividad oscilatoria de los potenciales de campo de regiones cerebrales interconectadas y que participan de manera conjunta en la regulación de las funciones cognoscitivas y la conducta (Busaki, 2009). Este es el caso de la interacción de los potenciales de campo dentro de la banda theta entre las sub-regiones del hipocampo y la corteza prefrontal medial, que juegan un papel importante en la supervivencia, codificando, conservando y recuperando señales ambientales asociadas con la ejecución de patrones conductuales orientados a objetivos específicos (Colgin, 2011; Harris & Gordon, 2015), como en las repuestas innatas de evitación en roedores. En estas situaciones, la sincronización de la actividad de los circuitos neuronales del hipocampo ventral y la corteza prefrontal medial, en la frecuencia de la banda theta, y la activación y descarga neuronal en la corteza prefrontal medial en momentos y fases específicas de la actividad theta es fundamental para identificar los eventos del ambiente que por su significado ameritan una respuesta conductual adecuadamente orientada (Padilla-Coreano, 2019).

En un estudio reciente se han identificado diferencias en la magnitud (fortaleza) de la comunicación y relación funcional del hipocampo y la corteza prefrontal, entre machos y hembras, así como en diferentes estados del ciclo estral de las hembras, con base en el análisis del espectro de potencia, la coherencia y la sincronización de la actividad theta entre el hipocampo y la corteza prefrontal, durante una prueba de exploración en campo abierto en ratas (Schoepfer y col., 2020). Los resultados de este trabajo, muestran vías preferentes de sincronización funcional entre el hipocampo dorsal y la corteza infra-límbica y entre el hipocampo ventral y la corteza pre-límbica tanto en machos como en hembras; mayor sincronización funcional en la banda de frecuencias de la actividad theta entre el hipocampo ventral y la corteza prefrontal medial, en machos, en tanto que en hembras, la mayor sincronización funcional en el rango de la banda theta se da entre el hipocampo dorsal y la corteza pre-límbica. En las hembras, la sincronización funcional en la banda de la actividad theta, entre hipocampo dorsal y ventral y corteza pre-límbica es mayor en la condición de estro; en la condición de diestro la mayor sincronización funcional tiene lugar entre el hipocampo ventral y la corteza infralímbica, en tanto que en la fase de proestro se reduce la magnitud de la sincronización funcional entre el hipocampo y la corteza prefrontal medial (Figura 4).

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

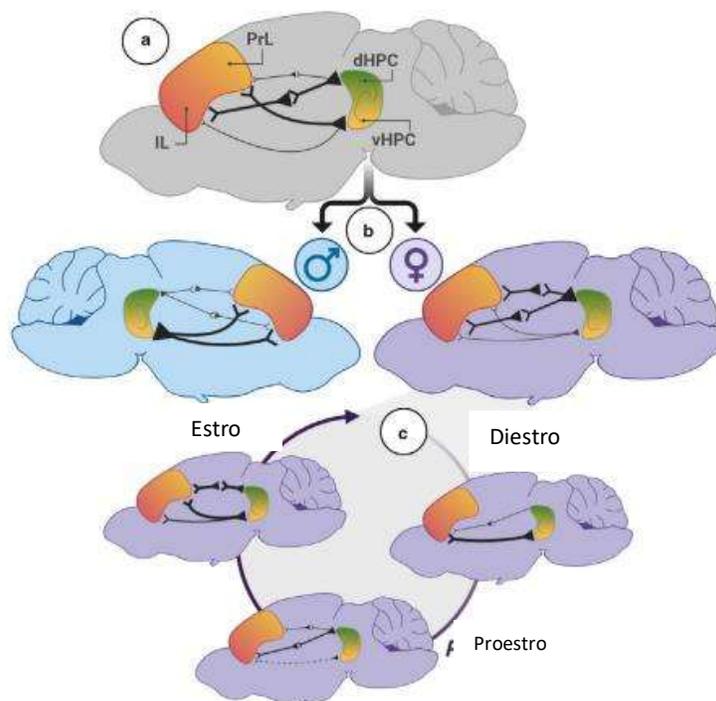


Figura 4. Los circuitos de comunicación y relación funcional entre machos y hembras basados en actividad theta más fuertes en general fueron el vHPC-PL y el dHPC-IL. (b) Las diferencias en las comunicaciones theta. Los machos tenían una mayor señalización theta en los circuitos vHPC-mPFC en comparación con las hembras. Las hembras tenían una mayor señalización theta en los circuitos dHPC-mPFC en comparación con los machos. (c) En las hembras, el ciclo estral afectó significativamente la fuerza de las comunicaciones de la banda theta en los circuitos HPC-mPFC de forma dinámica. (Modificado de Schoepfer, 2020).

Estos hallazgos sustentan la participación de las hormonas gonadales y en particular de los estrógenos secretados por el ovario sobre la actividad conjunta del hipocampo y la corteza prefrontal, a través de la sincronización funcional de potenciales de campo de estas estructuras, en la banda de las oscilaciones de la actividad theta, para la generación de patrones conductuales específicos. Sin embargo, no se han encontrado estudios en los que se hayan relacionado las acciones estrogénicas con las características de la actividad theta y el desempeño en funciones cognoscitivas dependientes de la interacción de los circuitos neuronales del hipocampo y la corteza prefrontal.

Planteamiento del problema

Las acciones y efectos de los estrógenos sobre el sustrato neuronal y el funcionamiento de los circuitos neuronales involucrados en la conectividad y la participación del hipocampo y de la corteza prefrontal en el aprendizaje y la memoria espacial, han sido sustentados por los resultados de una gran cantidad de estudios experimentales. En estos, se muestra que las

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

acciones estrogénicas promueven una mayor eficiencia en la ejecución de tareas de aprendizaje y memoria espacial. Por otra parte, varios estudios han mostrado que la participación conjunta del hipocampo y la corteza prefrontal es fundamental en los procesos cognitivos que se requieren para la expresión de conductas orientadas de manera intencional, ante situaciones específicas del entorno. Asimismo, se ha mostrado que la sincronización funcional de dichas estructuras mediante potenciales de campo que oscilan en la banda de frecuencias de la actividad theta está directamente relacionada con los procesos de codificación, conservación y recuperación de la información para el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, no se conocen las posibles influencias de las acciones estrogénicas sobre la actividad theta involucrada en la participación conjunta del hipocampo y la corteza prefrontal en el aprendizaje y la memoria espacial.

Justificación

Con base en los antecedentes y el planteamiento del problema expuestos, parece importante conocer la posible influencia de las acciones de los estrógenos secretados por el ovario sobre las características de la actividad theta del hipocampo y la corteza prefrontal y su correlación con la eficiencia del aprendizaje y la memoria espacial, tomando en cuenta que dichas características son indicadores de procesos neurales subyacentes a la participación conjunta de dichas estructuras en las funciones cognoscitivas.

En el presente trabajo se aborda el análisis de la actividad theta en un modelo de aprendizaje y memoria espacial en ratas hembras con variaciones espontáneas de la concentración de estrógenos en plasma, correspondientes a las diferentes fases del ciclo estral; así como en ausencia de secreción de estrógenos ováricos, luego de ovariectomía.

Hipótesis

La actividad theta registrada en el hipocampo y la corteza prefrontal durante la ejecución de tareas de aprendizaje y memoria espacial en la rata, presentará características diferentes en presencia de acciones estrogénicas o ausencia de acciones estrogénicas dependiendo de la secreción de estrógenos ováricos, así como en condiciones de baja y alta eficiencia en la ejecución de las tareas de aprendizaje y memoria espacial.

Objetivo General

Evaluar las modificaciones de las características de la actividad theta del hipocampo y corteza prefrontal, asociada al aprendizaje y la memoria espacial, en presencia o ausencia de estrógeno ováricos.

Objetivos específicos

- Analizar la potencia absoluta y relativa de la actividad theta del hipocampo y corteza prefrontal, durante la ejecución de tareas de aprendizaje y memoria espacial durante el ciclo estral, en ratas.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

- Analizar la potencia absoluta y relativa de la actividad theta del hipocampo y corteza prefrontal, durante la ejecución de tareas de aprendizaje y memoria espacial, en ausencia de secreción de estrógenos ováricos.
- Determinar la coherencia de la actividad theta del hipocampo y corteza prefrontal durante la ejecución de tareas aprendizaje y memoria espacial en el laberinto acuático de Morris, en las dos condiciones experimentales mencionadas.
- Relacionar los parámetros de potencia absoluta, potencia relativa y coherencia de la actividad theta con la eficiencia del aprendizaje y memoria espacial en el laberinto acuático de Morris.

Material y métodos

Tipo y diseño de investigación

Estudio experimental, longitudinal y prospectivo.

Se utilizaron 16 ratas hembra de la cepa Sprague-Dawley de 4 meses de edad (250 a 300 g de peso), mantenidas en bioterio bajo condiciones estándar, con un ciclo de luz oscuridad de 12 por 12 horas (7-19 h), con suministro de alimento y agua *ad libitum*, las cuales fueron asignadas aleatoriamente a los siguientes grupos experimentales: Sham (n=8; procedimiento quirúrgico para visualizar ambos ovarios); Ovx (n=8; extirpación quirúrgica de ambos ovarios). Dos meses después de la ovariectomía o del procedimiento “Sham”, en cada uno de los animales se implantaron a permanencia electrodos bipolares concéntricos en la corteza prefrontal medial, el hipocampo ventral y en el hipocampo dorsal de acuerdo con las coordenadas del atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (Paxinos y Watson, 1997).

Quince días después de la implantación de electrodos se registró la actividad eléctrica cerebral durante pruebas diseñadas para la evaluación del aprendizaje y la memoria espacial en el laberinto acuático de Morris.

Los procedimientos experimentales se realizarán de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Comission on Life Science 2010) de los Institutos de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (NIH), y la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999) de especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales del laboratorio.

Procedimientos experimentales.

- Ovariectomía. Bajo anestesia general (clorhidrato de ketamina, 50 mg/kg / xilazina, 10 mg/kg, im) se extirparon ambos ovarios en las ratas del grupo Ovx. En las ratas del grupo Sham, solo se visualizaron los ovarios.
- Implantación de electrodos. Dos meses después de la extirpación de los ovarios o de los procedimientos Sham; bajo anestesia general (ketamina 50 mg/ kg y pentobarbital sódico, 10 mg/kg. ip), se implantaron a permanencia electrodos bipolares

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

concéntricos siguiendo las coordenadas del atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (Paxinos y Watson, 1997) en la corteza prefrontal medial (anteroposterior 3.1, lateral 0.8 y dorsoventral 3.1 milímetros), el hipocampo dorsal (anteroposterior 4.5 milímetros, lateral 2.5 mm, dorsoventral 2.4 mm) y en el hipocampo ventral (anteroposterior 6.5 mm, lateral 5.5 mm, dorsoventral 5.0 mm). Se utilizó como electrodo de referencia, un tornillo de acero inoxidable colocado en el hueso frontal. Los electrodos concéntricos fueron elaborados con alambre de nicromo (60 μm de diámetro) colocado dentro de una cánula de acero inoxidable, calibre 25 aislado con resina epóxica, excepto en una pequeña superficie que quedó descubierta en su extremo. Tanto los electrodos de registro como el de referencia se unieron a las terminales de un conector en miniatura, que luego se fijó firmemente al cráneo mediante ganchos de acero inoxidable y cemento acrílico.

- Evaluación del aprendizaje y la memoria espacial. Dos semanas después de la implantación de los electrodos, se iniciaron las pruebas de evaluación del aprendizaje y la memoria espacial en el laberinto acuático de Morris, que consiste en una tina circular de 150 cm de diámetro llena con agua mantenida a 25 ± 1 °C y teñida en azul oscuro (añadiendo violeta de genciana al agua) con una plataforma circular de 10 cm de diámetro colocada 2 cm bajo la superficie del agua en una posición fija en un solo cuadrante o variable en diferentes cuadrantes, de acuerdo con el diseño experimental. Se colocaron señales espaciales, visibles para la rata, alrededor del laberinto.

Tarea de memoria de trabajo espacial:

La tarea de aprendizaje y memoria espacial consistió en localizar una plataforma sumergida (2 cm bajo la superficie del agua), durante 5 ensayos diarios que se efectuaron en 6 días sucesivos. Cada dos días se cambió la ubicación de la plataforma a un cuadrante diferente en el laberinto acuático de Morris. En cada uno de los 5 ensayos diarios se consideró: una etapa de búsqueda, a partir del momento en que se libere cada rata frente a la pared del laberinto, hasta que la rata localice y se coloque sobre la plataforma (etapa de meta) o transcurran 60 s sin haber localizado la plataforma. En este caso se tomó al animal y se colocó durante 15 s sobre la plataforma sumergida (etapa de meta). Entre cada ensayo hubo un intervalo de 2 min, durante los cuales el sujeto permaneció en la caja de estancia.

En los animales del grupo Sham, el primer día de prueba coincidió con fase de proestro del ciclo estral y continuó en días subsecuentes. Las rutas de nado fueron grabadas en video (video-bench; Data Wave Technologies) para determinar en cada prueba el tiempo requerido para localizar la plataforma (latencia de escape) y la trayectoria de nado recorrida.

Registro y análisis de la actividad eléctrica cerebral: Se registró la actividad eléctrica cerebral del hipocampo y de la corteza prefrontal: en condiciones basales (cada rata en su jaula individual, mojada, en condición de atento quieto) y durante la ejecución de las tareas

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

de aprendizaje y memoria espacial, en la que se consideraron dos etapas, la etapa de búsqueda de la plataforma y la etapa de meta, una vez que la rata haya localizado y se encuentre ubicada sobre la plataforma.

Para el registro y captura de la actividad eléctrica se utilizó el programa GAMMA (Marca GRASS), con un filtro pasa-banda de 1-100 Hz, y una frecuencia de muestreo de 1024 Hz. Una vez capturada la señal, fue analizada fuera de línea. Se eliminaron aquellos segmentos con artefactos, a través del programa EEGlab (utillerías math lab). La señal de cada uno de los sitios de registro fue analizada mediante la Transformada Rápida de Fourier (FFT), que genera el espectro de potencia absoluta y con base a eso se determinó la potencia relativa promedio de los ensayos diarios de cada día de prueba, en cada uno de los estados conductuales (basal, búsqueda y meta), en el rango de frecuencias de 4 a 12 Hz correspondiente a la banda theta. También se efectuaron análisis de coherencia entre las señales de los diferentes sitios de registro, mediante las herramientas del programa MATLAB.

Verificación de la localización de los electrodos de registro. Inmediatamente después del último día de prueba, se perfundieron a los animales con una solución fijadora y se extrajo el cerebro. Se obtuvieron bloques de tejido conteniendo el hipocampo y la corteza prefrontal para incluir en parafina, realizar cortes con micrótopo (10 μm), teñir con violeta de cresilo, y verificar al microscopio la posición de los electrodos en los sitios de registro. Solamente los animales que en los que los cortes histológicos mostraron la posición correcta de los electrodos, fueron incluidos en el estudio.

Definición de las variables y unidades de medida.

- Variables independientes.
Anestro por falta de secreción ovárica de estrógenos
Fluctuaciones de actividad estrogénica durante el ciclo estral de la rata

- Variables dependientes.

Aprendizaje y memoria espacial.

- Latencia de escape (segundos), tiempo que toma el animal en localizar la plataforma oculta en el laberinto acuático de Morris. Dicha latencia será obtenida en cada ensayo, cada día de prueba.
- Distancia total recorrida (metros) por cada animal durante la búsqueda de la plataforma oculta en el laberinto acuático de Morris, en cada ensayo, cada día de prueba.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

- Velocidad de nado (metros/segundo), calculada a partir de la relación del promedio de la latencia de escape y el promedio de la distancia recorrida, cada día de prueba.
- Actividad eléctrica cerebral. 1. Potencia relativa (porcentaje del área bajo la curva de potencia absoluta) para cada una de las sub-bandas de la actividad theta registrada en el hipocampo y corteza prefrontal durante las etapas de registro (basal, búsqueda, meta), en cada día de prueba (días 1-6) en el laberinto acuático de Morris. 2. Coherencia (adimensional) de la actividad eléctrica cerebral entre los distintos sitios de registro.

Análisis estadístico.

Las variables que presentan distribución normal (distancia recorrida, velocidad de nado) serán analizadas mediante un ANOVA de medidas repetidas y prueba de Tukey, *post hoc*. La latencia de escape se comparará mediante ANOVA de Friedman y prueba U de Mann-Withney, *post hoc*.

Las potencias normalizadas (transformadas a logaritmo natural) y las coherencias serán comparadas mediante un ANOVA de medidas repetidas con los factores grupo, frecuencia y día de prueba, y prueba de Tukey, *post hoc* (Downie y Heath, 1983; Siegel, 1956).

Resultados

Análisis del aprendizaje y la memoria espacial

Los valores de latencia de escape de los grupos Sham y OVX en el laberinto acuático de Morris, en los 6 días de prueba sucesivos, se ilustran en la Figura 5. Puede observarse la reducción significativa de la latencia de escape en los días de prueba 4 y 6, con respecto al primer día de prueba, tanto en el grupo Sham, como en el grupo OVX.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

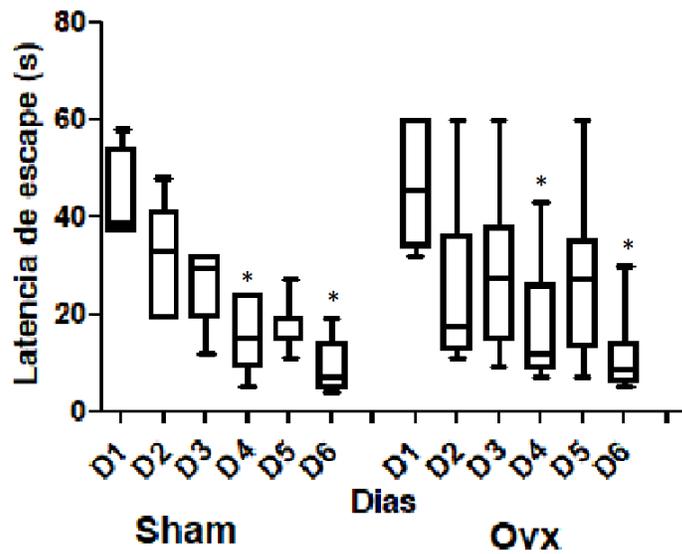
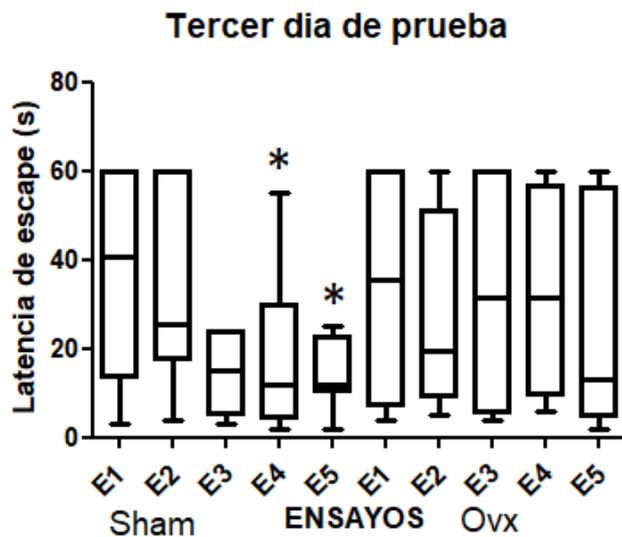


Figura 5. Latencia de escape (Mediana, rango, segundos) de los grupos Sham y OVX, en los seis días de prueba sucesivos, en el laberinto acuático de Morris. * $p < 0.05$ con respecto al primer día de prueba.

La figura 6. ilustra los valores de la latencia de escape de los grupos Sham y OVX, en el laberinto acuático de Morris, en cada uno de los 5 ensayos efectuados el 3er día de prueba. Puede observarse, en el grupo Sham, la reducción significativa de la latencia de escape en los ensayos 4 y 5, con respecto a la latencia de escape observada en el primer ensayo. En cambio, en el grupo OVX, las latencias de escape fueron similares en los 5 ensayos efectuados en el día 3 de prueba.



“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Figura 6. Latencia de escape (Mediana, rango, de los grupos Sham y OVX en el laberinto acuático de Morris, en cada uno de los 5 ensayos efectuados el 3er día de prueba. * $p < 0.05$ con respecto al primer ensayo.

Los valores de la distancia recorrida en el laberinto acuático de Morris por los animales de los grupos Sham y OVX para localizar la plataforma, en los 6 días de prueba sucesivos, se ilustran en la Figura 7. Puede observarse, en el grupo Sham, la reducción significativa de la distancia recorrida los días 4,5 y 6 con respecto a los días 1 y 2., además la distancia recorrida el día 6 es significativamente menor que la distancia recorrida el día 3.

En cambio, en el grupo OVX, la distancia recorrida los días 2,3,4,5 y 6 fue significativamente menor que la distancia recorrida el 1 día, sin diferencias significativas entre los días 2 a 6.

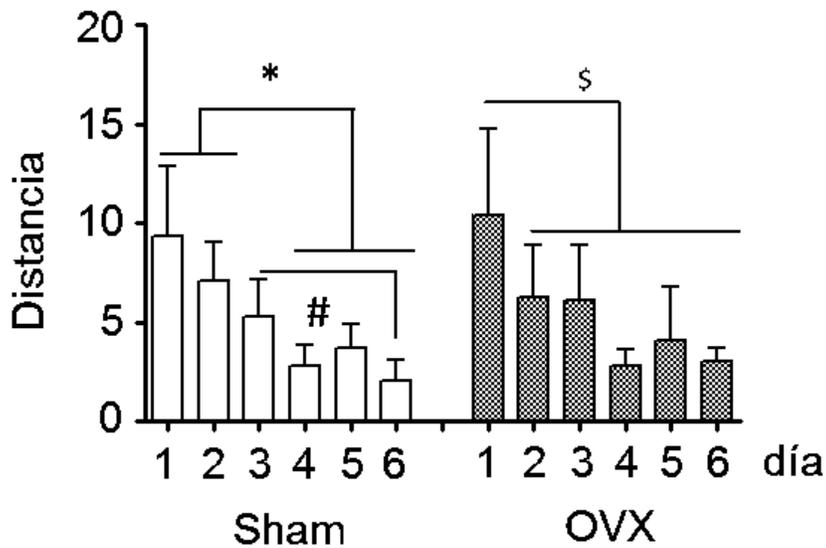


Figura 7. Distancia recorrida (Media \pm EE), en el laberinto acuático de Morris por los animales de los grupos Sham y OVX para localizar la plataforma, en los días de prueba sucesivos. * $p < 0.05$ con respecto al primer y segundo día de prueba; # $p < 0.05$ con respecto al día 3 día de prueba; \$ $p < 0.05$ con respecto al día 1 día de prueba.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

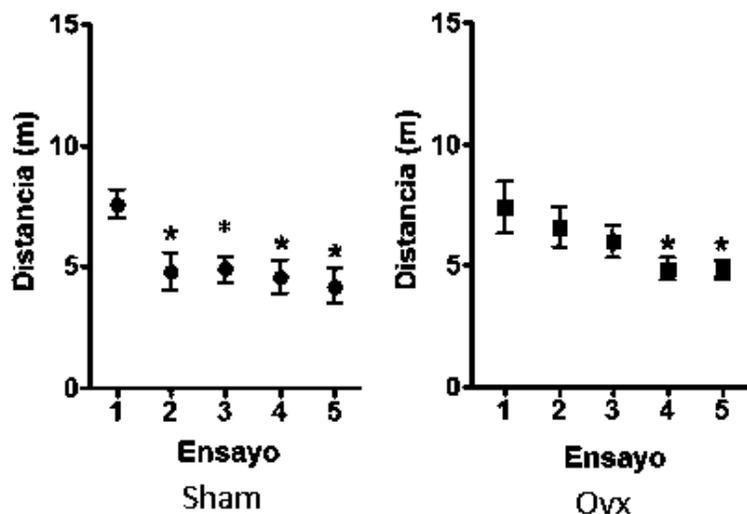


Figura 8. Distancia recorrida (Media \pm EE), en el laberinto acuático de Morris por los animales de los grupos Sham y OVX para localizar la plataforma, en cada uno de los 5 ensayos efectuados el 3er día de prueba. * $p < 0.05$ con respecto al primer ensayo.

Los valores de la distancia recorrida en el laberinto acuático de Morris por los animales de los grupos Sham y OVX para localizar la plataforma, en cada uno de los 5 ensayos efectuados el 3er día de prueba se ilustran en la Figura 8. Puede observarse, en el grupo Sham, la reducción significativa de la distancia recorrida, a partir del 2o ensayo, con respecto al 1er ensayo. En cambio, en el grupo OVX, la distancia recorrida fue significativamente menor a partir del 4º ensayo, con respecto al 1er ensayo.

Análisis de la actividad theta

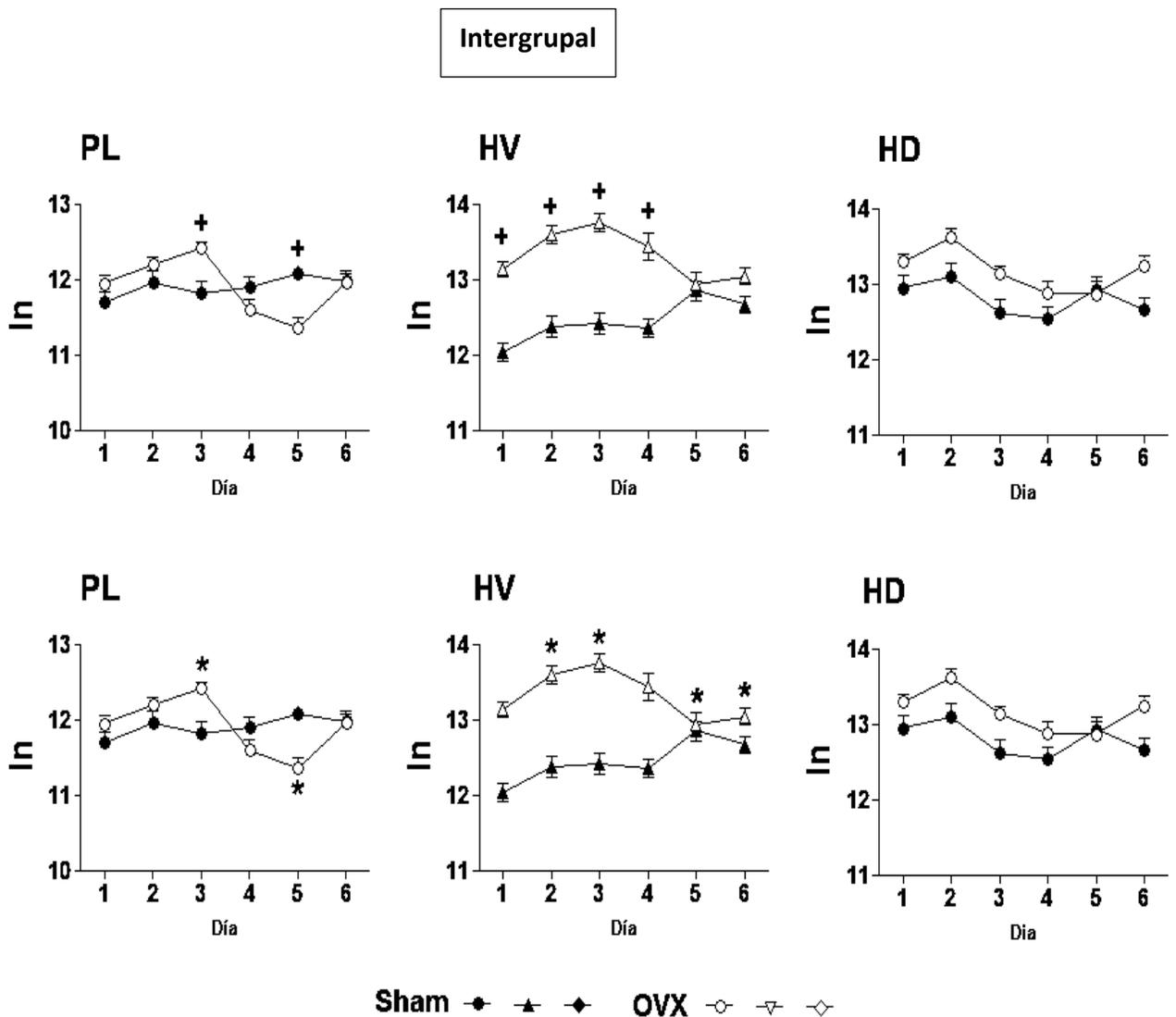
Potencia

La Figura 9 muestra los valores de potencia absoluta (logaritmo natural) de la actividad theta obtenidos de los registros de la corteza prelimbica, hipocampo dorsal e hipocampo ventral, en el grupo Sham y el grupo OVX, en las condiciones búsqueda, en cada uno de los 6 días de prueba en el laberinto acuático de Morris. La comparación intergrupala (ANOVA) en la corteza prelimbica y en el hipocampo ventral mostraron diferencias significativas [$F(5,24) = 5.734, p < 0.001$; $F(5,24) = 5.674, p < 0.001$], respectivamente, sin diferencias significativas en el hipocampo dorsal [$F(5,24) = 1.117, p = 0.377$]. En las gráficas superiores se indican las diferencias significativas entre los grupos Sham y OVX. En la corteza prelimbica la potencia fue significativamente mayor en el grupo OVX en el día 3 ($p < 0.05$) de prueba, en tanto que fue significativamente menor en el día 5 ($p < 0.001$) de prueba, en comparación con el grupo Sham. Las comparaciones de potencia absoluta no mostraron diferencias significativas en la potencia de la actividad theta en el hipocampo dorsal, entre los grupos Sham y OVX., en cambio en el hipocampo ventral la potencia absoluta de la

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

actividad theta fue significativamente mayor ($p < 0.001$) en el grupo Ovx los días 1,2,3 y 4 de prueba.

En la corteza prelimbica, la comparación intragrupal mostro que la potencia de la actividad theta se incrementó significativamente el día 3, y disminuyo significativamente el día 5, con respecto al 1 día de prueba, en el grupo OVX. En el hipocampo ventral la potencia de la actividad theta aumento significativamente los días 2 y 3 con respecto al 1 día de prueba en el grupo OVX, en tanto que en el grupo Sham la potencia de la actividad theta aumentó significativamente los días 5 y 6, en comparación con el 1 día de prueba; no hubo diferencias significativas en la comparación intragrupal de la potencia de la actividad theta en el hipocampo dorsal.



“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Figura 9. Valores de potencia absoluta (logaritmo natural) de la actividad theta obtenidos de los registros de la corteza prefrontal, hipocampo dorsal e hipocampo ventral, en el grupo Sham y grupo OVX, en condiciones de búsqueda, en cada uno de los 6 días de prueba.

En la figura 10 se ilustran los resultados de la potencia relativa en las diferentes frecuencias de la banda de actividad theta (4-12 Hz), en la corteza prelimbica, en cada uno de los días de prueba durante la etapa de búsqueda. El análisis estadístico mostro interacción significativa por día, grupo y Hz [$F(5,670) = 3.632, p = 0.003$]; sin embargo, las comparaciones pareadas no mostraron diferencias relevantes entre el grupo Sham y el grupo OVX.

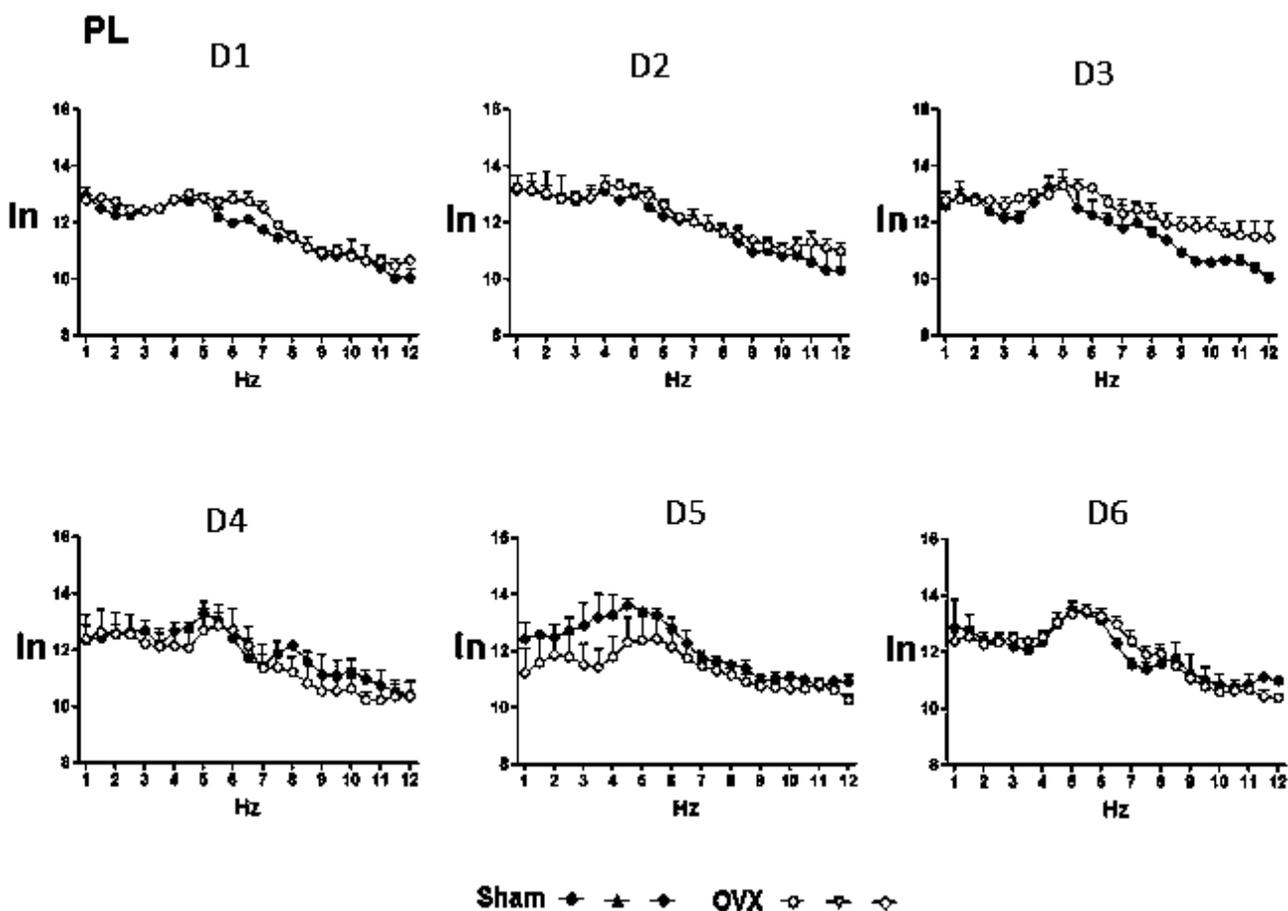
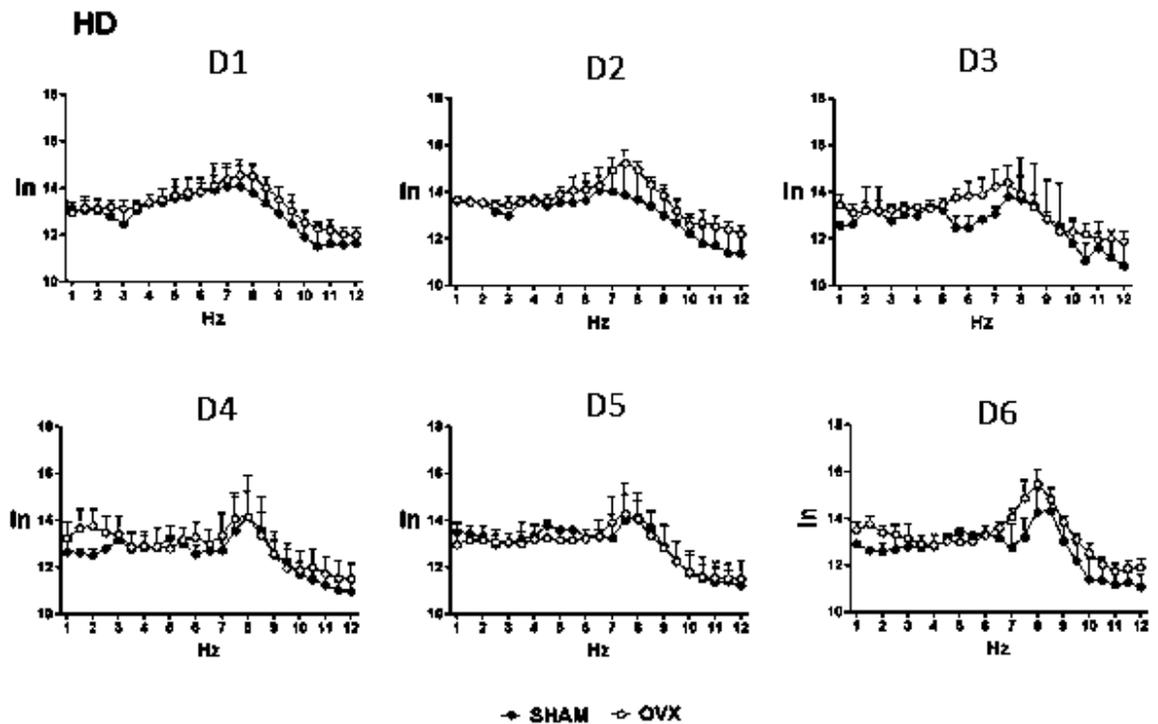


Figura 10. La figura muestra los valores de potencia relativa, en las diferentes frecuencias de la banda theta, registrados en la corteza prelimbica en cada uno de los 6 días de prueba. Sin diferencias significativas relevantes al efectuar la comparación pareada entre el grupo Sham y el grupo Ovx.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

En la figura 11 se ilustran los resultados de la potencia relativa en las diferentes frecuencias de la banda de actividad theta (4-12 Hz), en cada uno de los 6 días de prueba durante la etapa de búsqueda, en el hipocampo dorsal y en el hipocampo ventral. El análisis estadístico no mostro diferencias significativas en la interacción por día, grupo y Hz en el hipocampo dorsal [$F(5,670) = 1.175, p = 0.32$], ni en el hipocampo ventral [$F(5,670) = 1.015, p = 0.408$].



“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

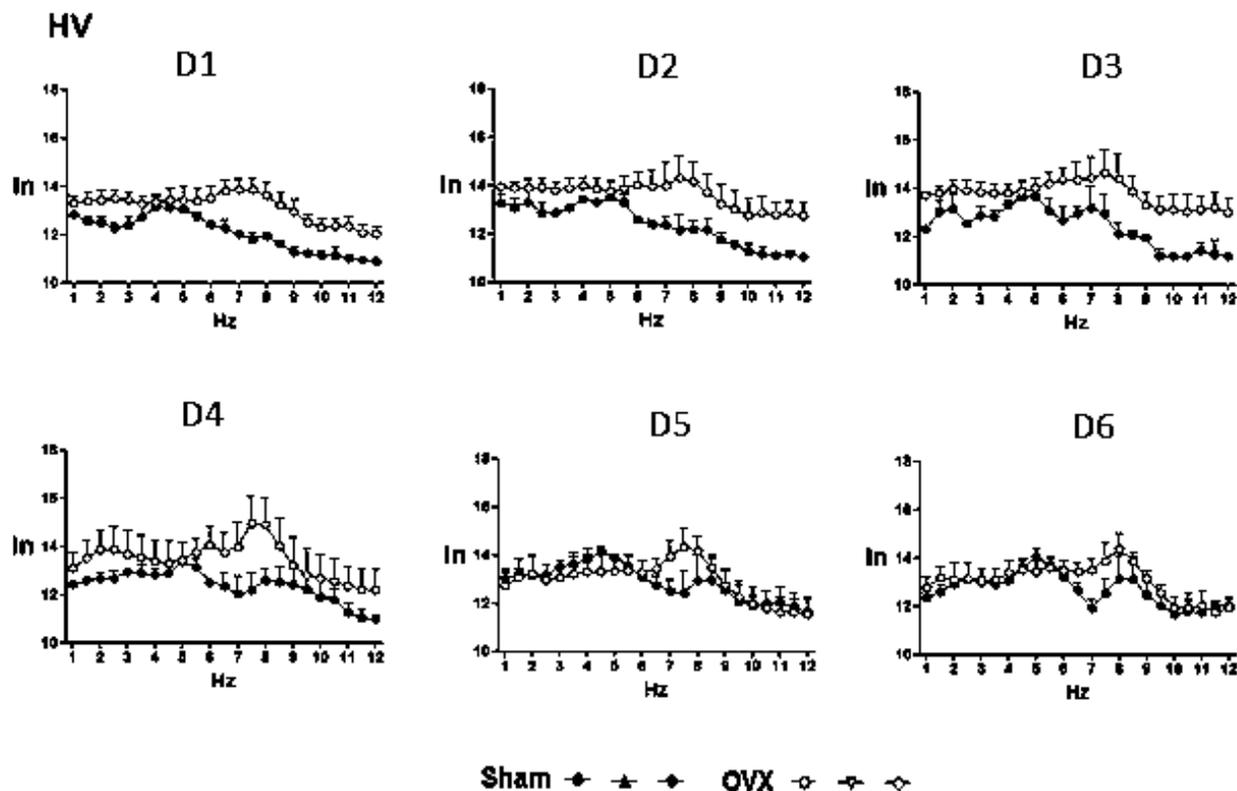


Figura 11. La figura muestra los valores de potencia relativa, en las diferentes frecuencias de la banda theta, registrados en el hipocampo dorsal y en el hipocampo ventral en cada uno de los 6 días de prueba. Sin diferencias significativas relevantes intragrupales e intergrupales entre los grupos Sham y OVX.

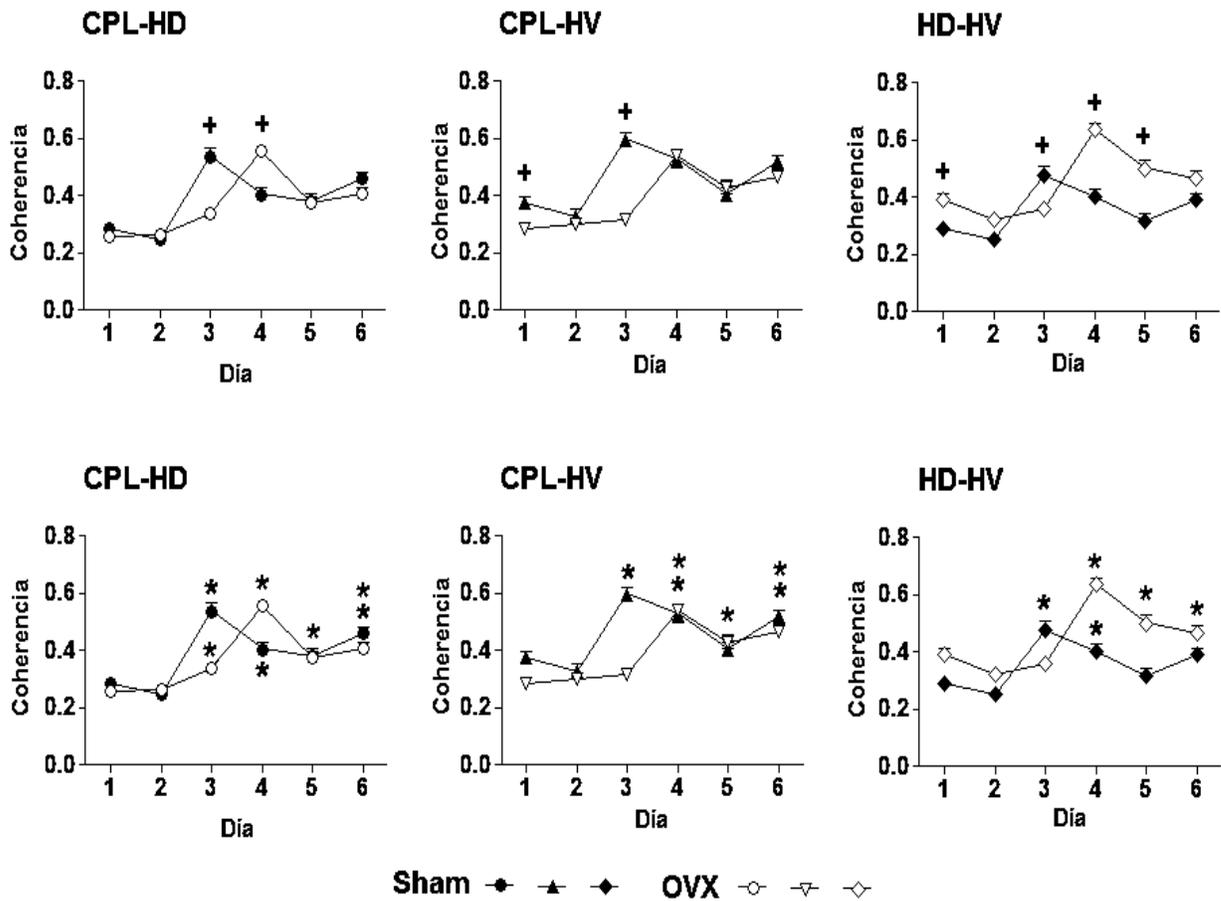
COHERENCIA

La Figura 12 muestra los valores de coherencia entre la corteza prelimbica y el hipocampo dorsal (CPL-HD), la corteza prelimbica y el hipocampo ventral (CPL-HV), y el hipocampo dorsal y el hipocampo ventral (HD-HV), de la actividad theta, en el grupo Sham y el grupo OVX, en la condición de búsqueda, en cada uno de los 6 días de prueba en el laberinto acuático de Morris. La comparación intergrupal (ANOVA) de las coherencias entre los pares de estructuras referidas, mostro diferencias significativas entre los grupos Sham y OVX en CPL-HD [$F(5,24) = 13.54, p < 0.001$], en CPL-HV $F(5,24) = 12.85, p < 0.001$], y en HD-HV [$F(5,24) = 10.58, p = 0.001$]. En las gráficas superiores se indican las diferencias significativas entre los grupos Sham y OVX., en la CPL-HD la coherencia fue significativamente mayor en el grupo Sham en comparación con el grupo OVX en el 3 día de prueba y significativamente mayor en el grupo OVX con respecto al grupo Sham al 4 día de prueba. En CPL-HV la coherencia fue significativamente mayor en el grupo Sham los días

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

1 y 3 de prueba en comparación con el grupo OVX. En HD-HV la coherencia fue significativamente mayor en el grupo OVX los días 1,4 y 5 de prueba, en comparación con el grupo Sham, en tanto que en el grupo Sham fue significativamente mayor que el grupo OVX al 3 día de prueba.

La comparación intragrupal de la coherencia mostro en CPL-HD, en el grupo Sham un incremento significativo de la coherencia los días 3,4 y 6 con respecto al 1 día de prueba; en tanto que en el grupo OVX la coherencia se incrementó significativamente del día 3 al día 6, con respecto al 1 día de prueba. En CPL-HV la coherencia de la actividad theta fue significativamente mayor en el grupo Sham los días 3, 4 y 6 con respecto al 1 día de prueba; en tanto que en el grupo OVX la coherencia se incrementó significativamente los días 4, 5 y 6, con respecto al 1 día de prueba. En HD-HV los valores de coherencia de la actividad theta fueron significativamente mayores en el grupo Sham los días 3 y 4, con respecto al 1 día de prueba; en tanto que en el grupo OVX los valores fueron significativamente mayores los días 4, 5 y 6 con respecto al 1 día de prueba.



“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Figura 12. Valores de coherencia (unidades entre 0.0 y 1.0), en el rango de las frecuencias de actividad theta, entre la corteza prefrontal y el hipocampo dorsal, la corteza prefrontal y el hipocampo ventral y entre el hipocampo dorsal y el hipocampo ventral durante los 6 días de prueba, en el grupo Sham y en el grupo OVX.

Las figuras 13,14 y 15 muestran los valores de coherencia entre la corteza prefrontal y el hipocampo dorsal (CPL-HD), la corteza prefrontal y el hipocampo ventral (CPL-HV), y el hipocampo dorsal y el hipocampo ventral (HD-HV) en las diferentes bandas de frecuencia de la actividad theta, en el grupo Sham y el grupo OVX, en la condición de búsqueda, en cada uno de los 6 días de prueba en el laberinto acuático de Morris.

La coherencia entre la corteza prefrontal y el hipocampo dorsal (figura 13) mostró interacción significativa de los factores día, grupo y Hz [$F(5,670) = 3.560, p = 0.003$], sin diferencias significativas en las comparaciones pareadas entre los grupos Sham y OVX a las diferentes frecuencias de la actividad theta. No obstante, se nota la tendencia de mayores valores de coherencia en el día 3 en grupo Sham en comparación con el grupo OVX en el rango de frecuencias de 4-9 Hz de la actividad theta.

La coherencia entre la corteza prefrontal y el hipocampo ventral (figura 14) mostro una interacción significativa entre los factores día, grupo y Hz [$F(5,670) = 4.541, p < 0.001$]. En este caso las comparaciones pareadas mostraron una coherencia significativamente mayor en el grupo Sham, el día 3 en las frecuencias de 4.5 a 6.5 Hz.

La coherencia entre la hipocampo dorsal e hipocampo ventral (figura 15) mostro una interacción significativa entre los factores día, grupo y Hz [$F(5,675) = 3.532, p = 0.004$]; sin embargo, las comparaciones pareadas no mostraron diferencias relevantes.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

PL-HD

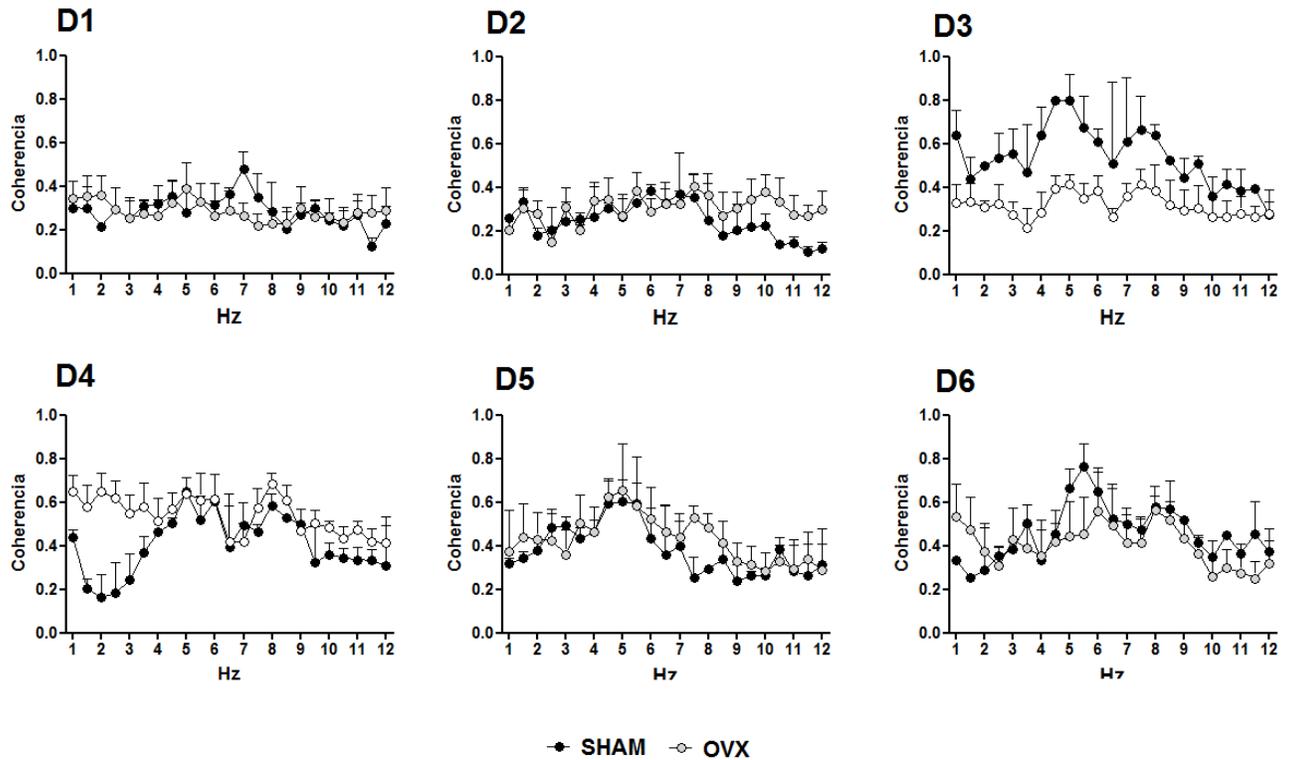


Figura 13. Valores de coherencia entre la corteza prelímbica y el hipocampo dorsal en las diferentes bandas de frecuencia de la actividad theta en los 6 días de prueba. Puede observarse una tendencia a tener mayores valores de coherencia en el grupo Sham en el rango de frecuencias de 4 a 8 Hz, el día 3 de prueba, sin diferencias significativas con respecto al grupo OVX.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

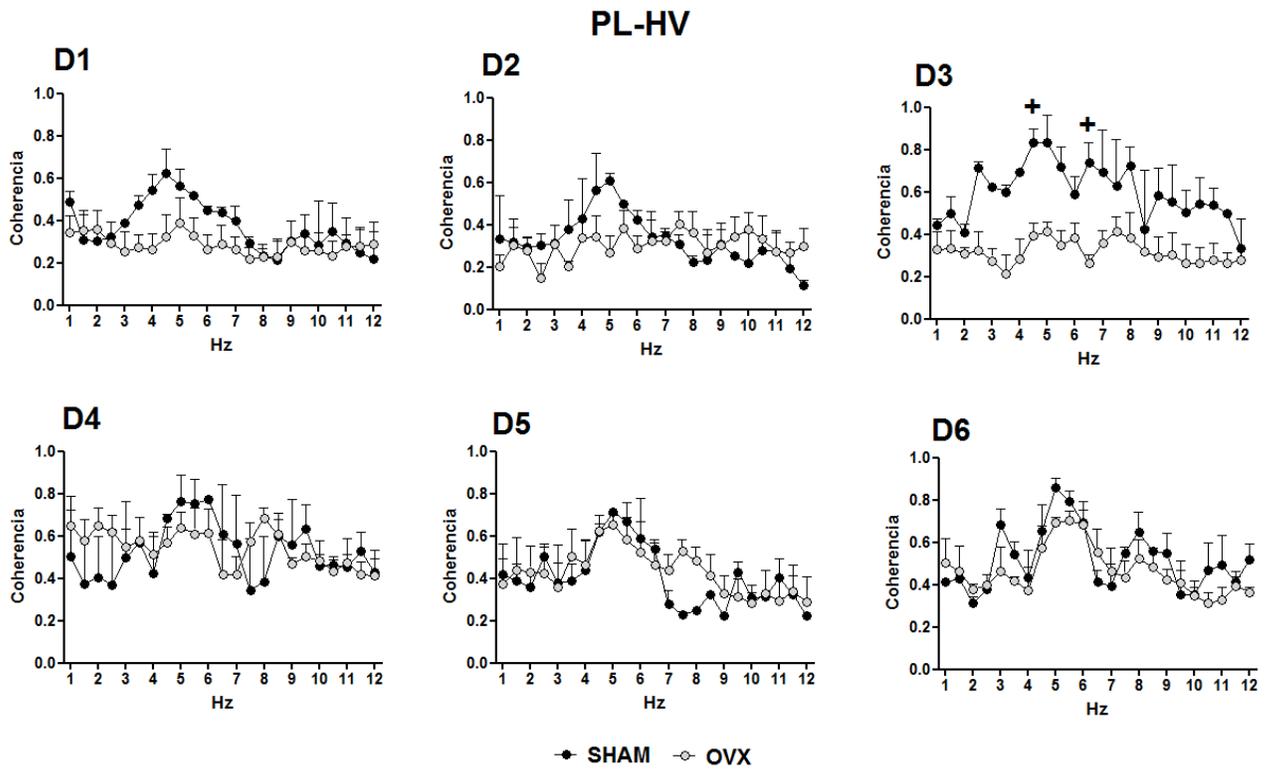


Figura 14. Valores de coherencia entre la corteza prelímbica y el hipocampo ventral en las diferentes bandas de frecuencia de la actividad theta en los 6 días de prueba. Puede observarse valores de coherencia significativamente mayores en el grupo Sham en el rango de frecuencias de 5 a 7 Hz, el día 3 de prueba, con respecto al grupo OVX.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

HD-HV

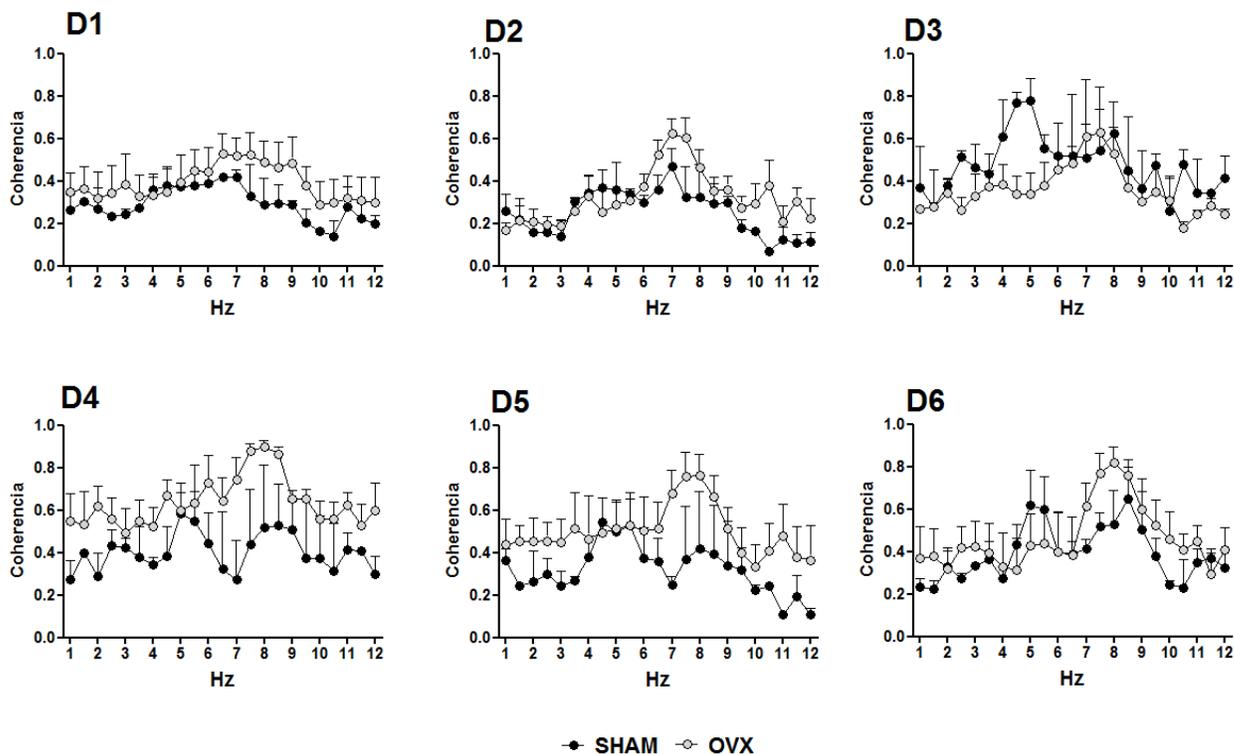


Figura 15. Valores de coherencia entre el hipocampo dorsal e hipocampo ventral en las diferentes bandas de frecuencia de la actividad theta en los 6 días de prueba. Puede observarse la tendencia a tener mayores valores de coherencia en el rango de frecuencia de 7 a 9 Hz en el grupo OVX los días 4, 5 y 6 de prueba, sin diferencias significativas con respecto al grupo Sham. Así mismo se muestra una tendencia a tener mayores valores de coherencia en el rango de frecuencias de 4 a 6 Hz, en el grupo Sham el día 3 de prueba, sin diferencias significativas con el grupo OVX.

Discusión y conclusiones

En el presente trabajo se ha abordado experimentalmente el estudio de las consecuencias de la supresión de la secreción de estrógenos ováricos y por consiguiente de las acciones de estas hormonas, sobre la ejecución de una tarea de aprendizaje y memoria espacial en el laberinto acuático de Morris, así como de las características de la actividad theta en el hipocampo dorsal, el hipocampo ventral y la corteza prelímbica durante la codificación y recuperación de la información requerida para la ejecución de la tarea de aprendizaje y memoria espacial.

Para ello se utilizó un diseño experimental en el que ratas hembra ovariectomizadas y ratas hembra con secreción de estrógenos ováricos con ciclos estrales normales, tuvieron la oportunidad de aprender y utilizar una estrategia de búsqueda y localización de la plataforma

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

de escape sumergida en el laberinto acuático de Morris, durante 5 ensayos diarios, efectuados en 6 días de prueba sucesivos, con cambios de la posición de la plataforma los días 3 y 5 de prueba.

En estas condiciones, la reducción progresiva de las latencias de escape y la longitud de las trayectorias de nado que se requirieron para la localización de la plataforma de escape, sin diferencias significativas intergrupales, sugiere la existencia de aprendizaje e implementación de una estrategia de búsqueda de la plataforma eficientes, tanto en el grupo Sham como en el grupo OVX.

Sin embargo, en el presente trabajo pudo identificarse una diferencia entre estos grupos en la eficiencia del desempeño de la tarea en cada uno de los 5 ensayos efectuados en el laberinto acuático de Morris al día 3 de prueba, que fue la primera ocasión en que se cambió la posición de la plataforma. En efecto, la reducción significativa de la longitud de las trayectorias a partir del 2º ensayo y de las latencias de escape en los ensayos 4º y 5º, en comparación con el primer ensayo, observados en el grupo Sham, en contraste con la ausencia de cambios significativos en la latencia de escape y la reducción de las distancias recorridas hasta los ensayos 4º y 5º, en el grupo OVX, sugiere que la ausencia de las acciones de los estrógenos ováricos en este grupo pudo afectar la eficiencia para afrontar exitosamente el cambio de la posición de la plataforma, a diferencia de lo que ocurrió en el grupo Sham en los que se conservó la secreción de estrógenos durante el ciclo estral.

En diversos trabajos se ha mostrado que la ausencia de estrógenos ováricos puede inducir modificaciones en la estructura de las neuronas piramidales del hipocampo y de la corteza prefrontal, posiblemente relacionadas con una menor eficiencia en el desempeño de tareas de aprendizaje y memoria espacial en el laberinto acuático de Morris (Daniel et al, 1999). De acuerdo con lo anterior, se han observado variaciones en la densidad de espinas dendríticas tanto en la región CA1 del hipocampo como en la corteza prefrontal, que se relacionan con cambios en la memoria, como resultado del aumento o disminución de los estrógenos circulantes. Al respecto, cuando ratas hembra son ovariectomizadas, éstas presentan deterioro de la memoria en correlación con una disminución (entre 17 y 53 por ciento) en la densidad de espinas dendríticas en la región CA1 del hipocampo y en la CPF, (Wallace et al., 2006).

En cambio, se ha mostrado que la administración de estradiol a ratas OVX, aumenta la eficiencia en tareas de reconocimiento de objeto lugar, y de aprendizaje y memoria espacial, así como la densidad de espinas dendríticas en la región CA1 del hipocampo (Velázquez-Zamora et al., 2012; Luine and Frankfurt, 2013).

Por otra parte, el análisis de las características de la actividad theta registrada en el hipocampo dorsal, el hipocampo ventral y la corteza prefrontal, durante la etapa de búsqueda de la plataforma en el laberinto acuático de Morris, mostró diferencias importantes en ausencia de

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

la secreción ovárica de estrógenos (grupo OVX) o en la condición de secreción de estrógenos ováricos durante el ciclo estral (grupo Sham).

Entre estas diferencias, destaca el incremento progresivo de la potencia de la actividad theta registrada en el hipocampo ventral los días 2, 3 y 4 de prueba, en comparación con el 1er día de prueba en el grupo OVX, que no fue observado en el grupo Sham. Estos resultados podrían sustentar la existencia de diferencias en la manera de procesar la información en presencia o en ausencia de estrógenos ováricos en el hipocampo ventral.

De ser así, es de esperar que la supresión de estrógenos modifique el procesamiento de la información y en consecuencia los parámetros indicadores de dicho proceso. Al respecto, se ha propuesto que los procesos cognitivos que permiten adaptar la conducta a las demandas de una tarea en un ambiente cambiante, son sustentados en parte por las oscilaciones de la actividad de campo en el rango de frecuencias de la banda theta (4- 12 Hz), a través de la cual se coordinan y sincronizan poblaciones neuronales distantes y diferentes estructuras cerebrales para crear redes funcionales relevantes para una tarea (Cavanagh y Frank, 2014; Voloh y Womelsdorf, 2016).

Para lograr la expresión de conductas adaptativas, las características de las oscilaciones theta deben cambiar con las demandas de la tarea. Así, muchas de las investigaciones se han enfocado en el análisis de la amplitud de la actividad theta, mostrando que un aumento de dicha actividad después de un conflicto o error, causa una subsecuente adaptación de la actividad neuronal en respuesta al procesamiento de información, conduciendo a una mejor ejecución conductual (Cavanagh y Frank, 2014).

En este sentido, se observó una disminución en la potencia de la actividad theta en la corteza PL de los animales OVX comparada con la actividad registrada en los días previos y, con respecto a la potencia theta que presentaron los animales control. Así, la disminución más acentuada en la potencia theta de la corteza PL en el grupo OVX, podría obedecer al descenso en la actividad theta en el HV, que en los primeros 4 días es mayor a la evaluada en el grupo control.

De esta manera, la falta de actividad estrogénica que altera la actividad theta en el hipocampo ventral, también alteraría dicha actividad en la corteza PL. Estos cambios funcionales fueron evidentes durante el aprendizaje espacial en el laberinto acuático de Morris. Sin embargo, con el dominio en la ejecución de dicha tarea por parte del grupo OVX, se estabiliza la actividad del HV y de la corteza PL a los niveles de actividad de los animales control.

Esta situación contrasta con la ausencia de cambios en la potencia de la actividad theta del hipocampo dorsal, y de la corteza prelímbica en el grupo Sham por efecto de los días de entrenamiento o de la presencia y acciones de los estrógenos ováricos en el sistema nervioso central.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Posiblemente las diferencias entre la actividad theta entre el hipocampo dorsal y el hipocampo ventral, en el grupo Sham o en el grupo OVX, este relacionado con la diferente contribución de dichas regiones hipocampales a la codificación de la información en los procesos de aprendizaje y memoria: preferentemente componentes cognoscitivos en el hipocampo dorsal y preferentemente componentes emocionales en el hipocampo ventral (Amin y col; 2005; Fanselow y col;2010).

A este respecto, se ha propuesto que la disminución de estrógenos periféricos repercute de manera importante sobre la plasticidad de las neuronas del hipocampo, como consecuencia de alteraciones en el sistema serotoninérgico (Betha et al;2002). Se ha reportado por ejemplo que animales OVX, presentan alteraciones del sistema serotoninérgico, debido a que dicho sistema, originado en los núcleos del rafe, puede regular a través de sus conexiones sinápticas las características de la actividad theta del hipocampo. La supresión de esta influencia serotoninérgica, provocaría actividad theta persistente en esta estructura, que a su vez podría traer consecuencias sobre la eficiencia en la codificación de la información para el aprendizaje y la memoria (Maru y col., 1979; Vertes y col., 1994, 1997, 2005). La ausencia de secreción de estrógenos ováricos afecta principalmente a las neuronas de los núcleos del rafe, donde la ausencia de estrógenos circulantes provoca una disminución de los receptores β estrogénicos, reducción de las células positivas para triptófano hidroxilasa y menor síntesis de serotonina, preferentemente en el rafe dorsal, el cual inerva principalmente al HV (Frye y col,2004; Klimesh,1999). Así mismo se ha observado en ratas OVX, una disminución en la densidad de espinas dendríticas en neuronas del rafe dorsal, (Seyed-behnamedin jameie;2004), lo cual daría lugar a una disminución en la densidad de sinapsis excitadoras sobre dichas neuronas, reduciendo a su vez la liberación de serotonina en las terminales axónicas de estas neuronas en el hipocampo ventral.

En cambio, se ha mostrado que, tanto en el rafe como en otras estructuras cerebrales, el estradiol induce activación de los procesos enzimáticos de síntesis de serotonina, incremento del recambio de este neurotransmisor y activación de los mecanismos de transporte transmembranal a nivel de las sinapsis serotoninérgicas; todos estos procesos se reducen como consecuencia de la supresión de la secreción de estrógenos por el ovario (Barth y col., 2015; Pestana-Oliveira y col., 2017).

Estos mecanismos podrían contribuir también al aumento en la potencia y de la frecuencia pico de la actividad theta, en ratas OVX, expresada en el HV durante la ejecución de la tarea de aprendizaje espacial, dado que la disminución de la actividad serotoninérgica se ha relacionado con incremento de la sincronización y la potencia absoluta de la actividad theta (Maru y col, 1979: Vertes y col 1994,1997,2005).

Además, se ha considerado que la sincronización funcional en el circuito HV-CPF refleja la asignación de un valor emocional al procesamiento de las señales ambientales, que contribuye a orientar apropiadamente la conducta en respuesta a una demanda determinada

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

(Calhoun y Tye, 2015). En estas condiciones, la sobre activación del HV repercutiría sobre la actividad de la CPF favoreciendo la expresión de conducta tipo ansiedad, con la consecuente interferencia en el aprendizaje. Al respecto se ha reportado que en ratas OVX, la privación de estrógenos induce conductas tipo ansiedad; mientras que la administración de estrógenos en dichos animales provoca un efecto ansiolítico (Cavangh y Frank;2014; Crawford y col 2010; Daniel y col 1999; Frye y Walf 2004). Este efecto está relacionado con cambios en la concentración de 5-HT, DA, y NE y en la velocidad de recambio de estos neurotransmisores, provocados por el tratamiento con estrógeno, en varias regiones cerebrales involucradas en la expresión de conductas de ansiedad (Pandaranandaka P et al., 2006).

En los roedores, el HV envía proyecciones glutamatérgicas a la corteza prelímbica (Hoover y Vertes; 2007, Jay y Witter;1991). Así la conectividad funcional entre dichas estructuras puede participar en distintos procesos y dar lugar a distintos resultados conductuales. Se ha reportado, que la inducción de oscilaciones en frecuencia theta desde el HV hacia la CPF en ratas, es suficiente para generar conductas de evitación exacerbada y conductas tipo ansiedad en los roedores ante sitios del entorno identificados como amenaza (Padilla-Coreano et al 2019).De acuerdo con lo anterior, las alteraciones en la actividad theta del HV evaluadas en el grupo OVX, podrían alterar la actividad de la corteza PL, y exacerbar, como consecuencia, la expresión de conductas tipo ansiedad.

En cuanto a las consecuencias del cambio de la posición de la plataforma los días 3 y 5 de prueba nuestros resultados sugieren que estos cambios podrían incrementar la incertidumbre de los sujetos por encontrar la plataforma, aumentando la conducta tipo ansiedad. En particular, al día 3 el HV y PL del grupo OVX presentaron, mayor potencia absoluta en la actividad theta en comparación con el grupo control, lo cual podría corresponder a una situación que puede exacerbar las conductas ansiosas de manera transitoria y que puede cambiar con la exposición repetida al estímulo estresante, como lo sugieren los resultados de potencia absoluta de estas estructuras los días 5 y 6 de prueba (Padilla-Coreano et al 2019).

En este sentido, al quinto día de entrenamiento, día en que se realizó el segundo cambio de posición de la plataforma, se observó una disminución en la potencia de la actividad theta de los animales OVX, en comparación con la actividad registrada en los días previos. Además, en los días 5 y 6 de entrenamiento, la amplitud de la actividad theta registrada en los animales OVX fue igual a la que registró el grupo control.

Asimismo, se ha mostrado que la frecuencia predominante (frecuencia pico) de la actividad theta dentro del rango de los 4 a 12 Hz, también varía en el curso de la realización de una tarea (Klimesch, 1999).

Aparentemente el pico de frecuencia determina la frecuencia óptima para el control de la actividad cognitiva durante el aprendizaje. Así, una frecuencia theta rápida (mayor de 7 Hz)

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

reflejaría la activación frecuente de ensambles de procesamiento de información, acortando los periodos en los cuales el procesamiento relevante se interrumpiría y también se acortarían los períodos de inactivación de ensambles competidores que interfieren con el procesamiento óptimo. Por otro lado, a frecuencias lentas de actividad theta (entre 4 y 7 Hz) la activación de ensambles de procesamiento es menos frecuente, aunque de mayor duración, lo que representa mayor integración de información y la activación menos frecuente de ensambles competidores, lo que disminuye la interferencia con el procesamiento de información. Por lo tanto, el procesamiento eficiente de la información durante procesos cognitivos de mayor complejidad requeriría de frecuencias lentas dentro del rango de la actividad theta (Senoussi et al., 2020).

En el presente trabajo además del incremento de la potencia de la actividad theta observado en el grupo OVX, también se observó una tendencia de la actividad theta del HV a tener valores de frecuencia predominantes a partir de los 7 Hz, posiblemente fuera del rango de frecuencias de la actividad theta que se considera óptimo para el procesamiento de la información. Estos resultados sugieren que la falta de actividad estrogénica en los animales OVX provocó alteraciones en el procesamiento óptimo de la información en el hipocampo ventral. En cambio, no se observaron diferencias entre el grupo Sham y el grupo OVX, en la potencia relativa de la actividad theta en el hipocampo dorsal y en la corteza prelímbica.

Se sabe que el sustrato neural necesario para la realización de procesos cerebrales complejos requiere de la actividad conjunta de circuitos neuronales formados por poblaciones neuronales que se agrupan para funcionar de manera independiente para determinados fines, pero que se pueden acoplar con otros circuitos neuronales para funcionar de manera conjunta y coordinada, dando lugar a respuestas cerebrales complejas, como las que se expresan durante la ejecución de tareas de aprendizaje y memoria. Una estrategia para determinar cuáles circuitos o estructuras neuronales podrían estarse acoplando funcionalmente durante el curso temporal que requiere la resolución de una tarea cognoscitiva, es el análisis de coherencia (Busaki, 2009; Calhoon & Tye, 2015; Schoepfer y col., 2020).

La comunicación efectiva entre el hipocampo y la neocorteza es esencial para ciertos procesos cognitivos y conductuales involucrados en las respuestas de los mamíferos ante cambios del entorno. Por ejemplo, en la rata, el análisis de la coherencia entre el hipocampo ventral, el hipocampo dorsal y las regiones prelímbica e infralímbica de la corteza prefrontal, dentro del rango de frecuencias de la actividad theta (4-12 Hz) ha mostrado características diferentes de coherencia entre estas estructuras durante la actividad exploratoria, que dependen de la existencia de distintas condiciones hormonales ligadas al sexo en ratas, incluyendo las fluctuaciones de las secreciones ováricas durante el ciclo estral en las hembras (Shoepfer y col., 2020).

En el presente estudio, la coherencia entre pares de estructuras: corteza prefrontal-hipocampo dorsal, corteza prefrontal-hipocampo ventral e hipocampo dorsal-hipocampo ventral,

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

involucradas en los procesos de aprendizaje y memoria espacial, mostró diferencias que podrían estar relacionadas con las acciones de estrógenos secretados durante el ciclo estral o con la ausencia de acciones estrogénicas derivada de la falta de secreción ovárica de estrógenos.

A este respecto, cabe destacar las diferencias en la coherencia entre CPF-HD, CPF-HV Y HD-HV observadas en el día 3 de prueba, cuando de acuerdo con el diseño experimental las ratas tuvieron que afrontar el reto del cambio en la ubicación de la plataforma previamente aprendida, así como la incertidumbre y carga emotiva asociadas y desarrollar una nueva estrategia para su localización. En estas condiciones fue evidente el incremento de la coherencia entre todas las estructuras referidas el día 3 de prueba en el grupo Sham, tanto con respecto a los valores de coherencia previas (días 1 y 2 de prueba) como con respecto a los valores de coherencia en el grupo OVX, en el cual los valores de coherencia entre CPL-HD, CPL-HV y HD-HV aumentaron significativamente hasta el día 4 de prueba.

Estos resultados de incremento de la coherencia entre pares de estructuras podrían ser interpretados como una consecuencia del mejor acoplamiento funcional entre estructuras distantes involucradas en los procesos cognoscitivos, ante una situación que requiere del desarrollo de una respuesta adaptativa; la cual parece haber sido desarrollada de manera inmediata por el grupo Sham y con retardo de 1 día en el grupo OVX. Asimismo, esto permitiría suponer que la deficiencia de estrógenos, si bien no interrumpe el proceso de aprendizaje, si interfiere con la capacidad de adaptación y la eficiencia en el aprendizaje.

De acuerdo con nuestros resultados, la mayor interacción funcional se presentó en el grupo Sham entre la CPF-HD y CPF-HV. En cambio, en el grupo OVX la mayor interacción funcional se observó entre HD-HV, posiblemente debido a la presencia de una respuesta emotiva alterada en el HV ante el cambio de la posición de la plataforma. En este sentido, se ha reportado que en animales ovariectomizados se altera el sistema serotoninérgico que participa en el procesamiento de los estímulos generadores de estrés (Bethea et al., 2002; Crawford, Craige, & Beck, 2010).

Del análisis de los espectros de coherencia para cada día de ensayo entre CPL-HD, CPL-HV y HD-HV, no se aprecian cambios importantes que podrían estar asociados a la repetición de la tarea en los días subsecuentes de entrenamiento. En cambio, los valores de coherencia PL-HV en el grupo Sham significativamente mayores, en el rango de 4.5 a 6.5 Hz al día 3 de prueba sugiere un mayor acoplamiento funcional entre las estructuras referidas con motivo del cambio en la posición de la plataforma.

Conclusiones

En conjunto nuestros resultados tanto de conducta como de la función neural, revelan que la deficiencia de estrógenos periféricos provoca alteraciones en el aprendizaje espacial en

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

conjunto con alteraciones en la actividad del hipocampo y la corteza prefrontal. Dichas alteraciones podrían ocasionar cambios en el deterioro en tareas de mayor complejidad o en la plasticidad a largo plazo.

Con base en estos datos, el incremento de la actividad theta hipocampal y las diferencias puntuales en coherencia entre la corteza, HD y HV en el grupo OVX, podría ser atribuido a una reducción de la actividad serotoninérgica provocado por la ausencia de secreción de estrógenos por el ovario, que podría dar lugar a procesamiento diferente de la información en el grupo Sham y en el grupo OVX.

Bibliografía.

- Alcaraz, M., Guzmán, C., Salas, M., Beyer, C. (1969). Effect of estrogen on responsivity of hypothalamic and mesencephalic neurons in the female cat. *Brain Res*, 15, 439-446.
- Alkon, D., Amaral D., Bear, M., Black, J., Carew, T. (1991). Learning and memory. *Brain Res Reviews*, 16, 193-220.
- Arelin, K., Mueller, K., Barth, C., Rekkas, P. V., Kratzsch, J., Burmann, I., Villringer, A., Sacher, J. (2015). Progesterone mediates brain functional connectivity changes during the menstrual cycle—a pilot resting state MRI study. *Front Neurosci*, 9, 1–11.
- Amin, Z., Turhan, T., Epperson, C. (2005). Effect of Estrogen-Serotonin Interactions on Mood and Cognition. *Behav Cogn Neurosci*, 4, 43-58.
- Barth, C., Villringer, A., Sacher, J. (2015) Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci*, 37, 1-20.
- Bean, L., Ivanov, L., Foster, T. (2014). Estrogen receptors, the hippocampus, and memory. *Neuroscientist*, 20, 534-45.
- Bethea, C. L., Lu, N. Z., Gundlah, C., & Streicher, J. M. (2002). Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol*, 23(1), 41-100. doi:10.1006/frne.2001.0225
- Beyer, C., Almanza, J., de la Torre, L., Guzmán-Flores, C. (1971). Effect of genital stimulation on the brain stem multiunit activity of anestrus and estrus cats. *Brain Res*, 32, 143-150.
- Bland, B., Oddie, S., Colom, L. (1999). Mechanisms of neural synchrony in the septohippocampal pathways underlying hippocampal theta generation. *J. Neurosci*, 19, 3223–37.
- Brailoiu, E., Dun, S., Brailoiu, G., Mizuo K, Sklar, L., Oprea, T., y col. (2007). Distribution and characterization of estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 in the rat central nervous system. *J Endocrinol*, 193, 311–21.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

- Brandon, M., Bogaard, A., Libby, C., Connerney, M., Gupta K, Hasselmo, M. (2011). Reduction of theta rhythm dissociates grid cell spatial periodicity from directional tuning. *Science*, 332, 595–99
- Bowman, R. E., Ferguson, D., & Luine, V. N. (2002). Effects of chronic restraint stress and estradiol on open field activity, spatial memory, and monoaminergic neurotransmitters in ovariectomized rats. *Neuroscience*, 113(2), 401-410. doi:10.1016/s0306-4522(02)00156-2
- Buzsáki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33, 325-4
- Buzsaki, G. (2009). *Rhythms of the brain*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprofoso/9780195301069.001.0001>
- Calhoon, G., Tye, K. (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nat Neurosci*, 18, 1394–1404.
- Cavanagh, J. F., & Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends Cogn Sci*, 18(8), 414-421. doi:10.1016/j.tics.2014.04.012
- Crawford, L. K., Craige, C. P., & Beck, S. G. (2010). Increased intrinsic excitability of lateral wing serotonin neurons of the dorsal raphe: a mechanism for selective activation in stress circuits. *J Neurophysiol*, 103(5), 2652-2663. doi:10.1152/jn.01132.2009
- Chen, J., Yan, Y., Wang, T., Chen, L., Wang, Y., Tseng, G. (2009). Gonadal hormones modulate the dendritic spine densities of primary cortical pyramidal neurons in adult female rat. *Cereb Cortex*, 19, 2719–2727.
- Clayton, S., Law, C., Stan., L. (2018). Long-term potentiation and excitability in the hippocampus are modulated differently by theta rhythm. *ENeuro*, 5, 1–25.
- Colgin, L. (2011). Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony. *Curr Opin Neurobiol*, 21, 467–474.
- Colgin, L. (2013). Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annu Rev Neurosci*, 36, 295-312.
- Comission on Life Science. (2010). *Guide for the care and use of laboratory animals*. Washington DC USA National Academy Press.
- Daniel, J. M., Roberts, S. L., & Dohanich, G. P. (1999). Effects of ovarian hormones and environment on radial maze and water maze performance of female rats. *Physiol Behav*, 66(1), 11-20. doi:10.1016/s0031-9384(98)00272-8
- Dhandapani, K., Brann, D. (2007). Role of astrocytes in estrogen-mediated neuroprotection. *Exp Gerontol*, 42, 70–75.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

- Devi, G. (2018). Menopausal-Related Cognitive Impairment. *Obstet Gynecol*, 132, 1325-1327.
- Downie, M., Heath, R. (1983). *Basic statistical methods*. Harper & Row. New York.
- Eichenbaum, H. (2017). Memory: organization and control. *Annu Rev Psychol*, 68, 19-45.
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., y col. (1999). The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space?. *Neuron*, 2, 209-26.
- Fanselow, M., Hong-Wei Dong H. (2010) Are the Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, 7, 1-25.
- Foster, T. (2012). Role of estrogen receptor alpha and beta expression and signaling on cognitive function during aging. *Hippocampus*, 22, 656-69.
- Frick, K., Fernandez, S., Harburger, L. (2010). A new approach to understanding the molecular mechanisms through which estrogens affect cognition. *Biochem. Biophys.* 1800, 1045-1055.
- Frye, C. A., & Walf, A. A. (2004). Estrogen and/or progesterone administered systemically or to the amygdala can have anxiety-, fear-, and pain-reducing effects in ovariectomized rats. *Behav Neurosci*, 118(2), 306-313. doi:10.1037/0735-7044.118.2.306
- Frye, C., Petralia, S., Rhodes, M. (2000). Estrous cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and $3\alpha,5\alpha$ -THP. *Pharmacol Biochem Behav*, 67, 587-596.
- Fuentes, N., Silveyra, P. (2019). Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 116, 135-170.
- Funashi, S. (2017). Working Memory in the Prefrontal Cortex. *Brain. Sci*, 7, 49.
- García Segura LM, Arevalo MA, Azcoitia I (2010). Interactions of estradiol and insulin-like growth factor-I signalling in the nervous system: new advances. *Prog Brain Res*, 181, 251-272.
- Gartlehner, G., Patel, S., Feltner, C., Weber, R., Long, R., Mullican, K., Boland, E., Lux, L., Viswanathan, M. (2017). Hormone Therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*, 318, 2234-2249.
- González-Burgos, I., Alejandre-Gómez, M., Cervantes, M. (2005). Spine-type densities of hippocampal CA1 neurons vary in proestrus and estrus rats. *Neurosci Lett*, 379, 52-54.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

- González-Burgos, I. (2009). Dendritic spine plasticity and learning/memory processes: theory, evidence and perspectives, in *Dendritic Spines: Biochemistry, Modeling and Properties*, L. R. Baylog, Ed., pp. 163–186, Nova Science Publishers, Huntington, NY, USA.
- González-Burgos, I., Rivera- Cervantes, M., Velázquez-Zamora, D., Feria-Velasco, A., García-Segura, L. (2012). Selective estrogen receptor modulators regulate dendritic spine plasticity in the hippocampus of male rats. *Neural Plast*, 309-494.
- González-Flores O, Domínguez- Ordoñez R González-Burgos I,. (2015). The cellular and molecular mechanisms driving the estrogenic modulation of synaptic activity in mnemonic information processing. En: González-Burgos I. (Ed.): *Synaptic fundamentals in memory performance*. Nova Science Publishers. New York, 2015. pp 33-57.
- Goutagny R, Jackson, J., Williams, S. (2009). Self-generated theta oscillations in the hippocampus. *Nat. Neurosci.* 12, 1491–1493.
- Han SJ, Lonard DM, O’Malley BW (2009). Multi-modulation of nuclear receptor coactivators through posttranslational modifications. *Trends Endocrinol Metab*, 20, 8–15.
- Hasselmo, M. (2005). What is the function of hippocampal theta rhythm? Linking behavioral data to phasic properties of field potentials and unit recording data. *Hippocampus*, 15, 936-949.
- Hasselmo, M., Eichenbaum, H. (2005). Hippocampal mechanisms for the context-dependent retrieval of episodes. *Neural Netw* 18, 1172-1190.
- Hammes, S., Levin, E. (2007). Extranuclear steroid receptors: Nature and actions. *Endocrinol Rev*, 28, 726–741.
- Hangya, B., Borhegyi, Z., Szilagyi, N., Freund, T., Varga, V. (2009). GABAergic neurons of the medial septum lead the hippocampal network during theta activity. *J. Neurosci*, 29, 8094–8102.
- Hara, Y., Waters, E., McEwen, B., Morrison, J. (2015). Estrogen Effects on Cognitive and Synaptic Health Over the Lifecourse. *Physiol Rev*, 95, 785-807.
- Harris, A., Gordon, J. (2015). Long-range neural synchrony in behavior. *Ann Rev Neurosci*, 38, 171–194.
- Hojo, Y., Hattori, T., Enami, T., Furukawa, A., Suzuki, K., Ishii, H., Mukai, H., Morrison, J., Janssen, W., Kominami, S., Harada, N., Kimoto, T., Kawato, S. (2004). Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P45017 α and P450 aromatase localized in neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 101, 865-870.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

- Hoover, W., Vertes, R. (2007). Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Struct Funct*, 212, 149–179.
- Huang, J., Bai, F., Yang, X., Chen, C., Bao, X., Zhang, Y. (2015). Identifying brain functional alterations in postmenopausal women with cognitive impairment. *Maturitas*, 81, 371-376.
- Kalita, K., Szymczak, S. y Kaczmarek, L. (2005). Non-nuclear estrogen receptor β and α in the hippocampus of male and female rats. *Hippocampus*, 15, 404–412.
- Khan, M., Dhandapani, K., Zhang, Q., Brann, D. (2013). Estrogen regulation of spine density and excitatory synapses in rat prefrontal and somatosensory cerebral cortex. *Steroids*, 78, 614-623.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*, 29(2-3), 169-195. doi:10.1016/s0165-0173(98)00056-3
- Kesner, R., Churchwell, J. (2011). An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive function. *Neurobiol Learn Mem*, 3, 417-31.
- Koss, W. A., Gehlert, D. R., Shekhar, A. (2004). Different effects of subchronic doses of 17-beta estradiol in two ethologically based models of anxiety utilizing female rats. *Horm Behav*, 46(2), 158-164. doi:10.1016/j.yhbeh.2004.02.011
- Koenig, J., Linder, A., Leutgeb, J K., Leutgeb, S. (2011). The spatial periodicity of grid cells is not sustained during reduced theta oscillations. *Science*, 332, 592–595.
- Kota, S., Rugg, M., Lega, B. (2020) Hippocampal theta oscillations support successful associative memory formation. *J Neuroscience*, 40, 9507-9518.
- Levin, E. (2005). Integration of the Extranuclear and Nuclear Actions of Estrogen. *Mol Endocrinol*, 19, 1951–1959.
- López Madrona VJ, Perez-Montoyo E, Alvarez- Salvado, Moratal D, Herreras O, Pereda E, Mirasso C R, Canals S. (2020). Different theta frameworks coexist in the rat hippocampus and are coordinated during memory-guided and novelty tasks. *eLife*, 9, 1-35.
- Luine, V., Frankfurt, M. (2013). Interactions between estradiol, BDNF and dendritic spines in promoting memory. *Neuroscience*, 239, 34-45. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.10.019
- Marcondes, F., Miguel, K., Melo, L., Spadari, R. (2001). Estrous cycle influences the response of female rats in the elevated plus-maze test. *Physiol Behav*, 74, 435–440.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

- Marin, R., Díaz, M., Alonso, R., Sanz, A., Arévalo, M., García, L. (2009). Role of estrogen receptor alpha in membrane-initiated signaling in neural cells: interaction with IGF-1 receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 114, 2–7.
- McEwen, B. (1981). Neural gonadal steroid actions. *Science*, 211, 1303–1311.
- McEwen B., Gould E, Orchinik ,M., Weiland, N., Woolley, C. (1995). Estrogens and the structural and functional plasticity of neurons: implications for memory, ageing and neurodegenerative processes. *Goode J. Ciba Foundation Symposium. The Non-reproductive Actions of Sex Steroids. CIBA Foundation*,191,52–73.
- McEwen, B., Milner, T. (2007). Hippocampal formation: Shedding light on the influence of sex and stress on the brain. *Brain Res*,55, 343-355.
- McEwen, B., Akama, K., Spencer, J., Milner, T., Waters, E. (2012). Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav. Neurosci*, 126, 4-16.
- Mendoza, L., Mendoza, A., Jiménez, F., Picazo, O., Rodríguez, M., Cerbón, M. (2011). Differential expression of estrogen receptors in two hippocampal regions during the estrous cycle of the rat. *Anat. Rec*, 294, 1913-1919.
- Mitchell, S., Rawlins, J., Steward, O., Olton, D. (1982). Medial septal area lesions disrupt theta rhythm and cholinergic staining in medial entorhinal cortex and produce impaired radial arm maze behavior in rats. *J. Neurosci*, 2,292–302.
- Milner, T., Squire, L., Kandel, R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*,20,445-468.
- Milner T., McEwen ,B., Hayashi, S., Li, C., Reagan, L., Alves, S. (2001). Ultrastructural evidence that hippocampal alpha estrogen receptors are located at extranuclear sites. *J Comp Neurol*,429,355–71.
- Milner, T., Ayoola, K., Drake, C., Herrick, S., Tabori, N., McEwen, B., Alves, S. (2005). Ultrastructural localization of estrogen receptor β immunoreactivity in the rat hippocampal formation. *J Comp Neurol*, 491, 81–95.
- Mitra. S., Hoskin, E., Yudkovitz ,J., Pear, L., Wilkinson ,H., Hayashi,S., y col. (2003). Immunolocalization of estrogen receptor beta in the mouse brain: comparison with estrogen receptor α . *Endocrinology*,144, 2055–2067.
- Mitterling K., Spencer, J., Dziedzic, N., Shenoy, S., McCarthy, K., Waters ,E., y col. (2010) .Cellular and subcellular localization of estrogen and progesterin receptor immunoreactivities in the mouse hippocampus. *J Comp Neurol*,518, 2729–2743.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

- Mazamari, S., Pérez, G., Alvarado, M., Barnes, C., McNaughton, B. (1990). Reversible inactivation of the medial septum differentially affects two forms of learning in rats. *Brain Res*, 528,12–20.
- Mora, S., Dussaubat, N., Diaz, G. (1997). Effects of the estrous cycle and ovarian hormones on behavioral indices of anxiety in female rats. *Psychoneuroendocrinology*, 21, 609–620.
- Morris, R. (2007). *Theories of hippocampal function*. (Eds.), Oxford University Press. New York, N. Y., 581.
- Mukai, H., Kimoto, T., Hojo, Y., Kawato, S., Murakami, G., Higo, S., Hatanaka, Y., Ogiue, M. (2010). Modulation of synaptic plasticity by brain estrogen in the hippocampus. *Biochem. Biophys*,1800, 1030-1044.
- Murakami, G., Hojo, Y., Kato, A., Komatsuzaki, Y., Horie, S., Soma, M., Kim, J., Kawato, S. (2018). Rapid nongenomic modulation by neurosteroids of dendritic spines in the hippocampus: Androgen, estrogen and corticosteroid. *J Neuroendocrinol*, 30,2.
- Nadel, L, Eichenbaum, H. (1999). Introduction to the special issue on place cells. *Hippocampus*, 9, 341-345.
- Nomikos, G. G., Spyraiki, C. (1988). Influence of oestrogen on spontaneous and diazepam-induced exploration of rats in an elevated plus maze. *Neuropharmacology*, 27(7), 691-696. doi:10.1016/0028-3908(88)90077-9
- NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
- Núñez, A., Bruño, W. (2021). The theta rhythm of the hippocampus. From neuronal and circuit mechanisms to behavior. *Front Cel Neurosci* ,15,1-16.
- O’Keefe, J., Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*,34,171-174.
- O’Keefe, J., Nadel, L. (1978). The Hippocampus as a Cognitive Map. *Neuron*,87,9-11.
- O’Keefe, J., & Recce, M. (1993). Phase relationships between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*, 3, 317-330.
- Olvera, M., Cervantes, M., González, I. (2002). Place-learning, but not cue-learning training, modifies the hippocampal theta rhythm in rats. *Brain Res Bull*,58,261–270.
- Olvera, M., Guevara, M., González, I. (2004). Increase of the hippocampal theta activity in the Morris water maze reflects learning rather than motor activity. *Brain Res Bull*, 62, 379–384.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

- Olvera, M., García, I., Gutiérrez, B., Hernández, J., López, M., Cervantes, M. (2012) Differential learning-related changes in theta activity during place learning in young and old rats. *Behav Brain Res*, 226, 555– 562.
- Padilla-Coreano, N., Bolkan, S., Pierce, G., Blackman, D., Hardin, W., Garcia, A., Spellman, T., Gordon, J. (2016). Direct ventral hippocampal-prefrontal input is required for anxiety-related neural activity and behavior. *Neuron*, 89, 857–866.
- Padilla-Coreano, N., Canetta, S., Mikofsky, R., Alway, E., Passecker, J., Myroshnychenko, M., Garcia, A., Warren, R., Teboul, E., Blackman, D., Morton, M., Hupalo, S., Tye, K., Kellendonk, C., Kupferschmidt, D., Gordon, J. A. (2019). Hippocampal-prefrontal theta transmission regulates avoidance. *Neuron*, 104, 601-610.
- Paxinos, G., Watson, C. (1997). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, second ed. Academic Press, New York.
- Pandaranandaka, J., Poonyachoti, S., & Kalandakanond-Thongsong, S. (2006). Anxiolytic property of estrogen related to the changes of the monoamine levels in various brain regions of ovariectomized rats. *Physiol Behav*, 87(4), 828-835. doi:10.1016/j.physbeh.2006.02.002
- Pestana-Oliveira, N., Kalil, B., Mota Leite, V., y col. (2017). Effects of Estrogen Therapy on the Serotonergic System in an Animal Model of Perimenopause Induced by 4-Vinylcyclohexen Diepoxide (VCD). *eNeuro*, e247, 1-15.
- Pignatelli, M., Beyeler, A., Leinekuge, X. (2012). Neural circuits underlying the generation of theta oscillations. *J Physiol*, 106, 81–92
- Prange, J., Rune, G. (2006). Direct and indirect effects of estrogen on rat hippocampus-*Neuroscience*, 138, 765-762.
- Prange, J., Fester, L., Zhou, L., Jarry, H., Rune, G. (2009). Estrous cyclicity of spinogenesis: underlying mechanisms. *J Neural Transm*, 116, 1417–1425.
- Roepke, T., Ronnekleiv, O., Kelly, M. (2011). Physiological consequences of membrane-initiated estrogen signaling in the brain. *Front Biosci*, 16, 1560–1573.
- Schoepfer, K., Xu, Y., Wilber, A., Wei Wu, W., Mohamed, M. (2020). Sex differences and effects of the estrous stage on hippocampal-prefrontal theta communications. *Physiol Rep*, 8, 1-13.
- Segal, M., Murphy, D. (2001). Estradiol induces formation of dendritic spines in hippocampal neurons: functional correlates. *Horm Behav*, 40, 156-159.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

- Seyed-Behnamedin, J., Mohammed-Hosein, N. and Gila, B. (2004). Ovariectomy reduces the dendritic spine density of the dorsal raphe neurons in the adult rat. *Archives Iranian Medical* 7(2), 122-127.
- Senoussi, M., Verbeke, P., Desender, K., De Loof, E., Talsma, D., Verguts, T. (2022). Theta oscillations shift towards optimal frequency for cognitive control. *Nat Hum Behav*, 6(7), 1000-1013. doi:10.1038/s41562-022-01335-5.
- Siddiqui, S., Chatterjee, U., Kumar, D., Siddiqui, A., Goyal, N. (2008). Neuropsychology of prefrontal cortex. *Indian J Psychiat*, 50, 202-208.
- Siegel S. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. McGraw Hill. New York 1956.
- Sigurdsson, T., Duvarci, S. (2016). Hippocampal-prefrontal interactions in cognition, behavior and psychiatric disease. *Front Syst Neurosci*, 9, 190.
- Simerly, R., Swanson, L., Chang, C., Muramatsu, M. (1990). Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: An in-situ hybridization study. *J Comp Neurol*, 294, 76–95.
- Spencer, J., Waters, E., Romeo, R., Wood, G., Milner, T., McEwen, B. (2008). Uncovering the mechanisms of estrogen effects on hippocampal function. *Front Neuroendocrinol*, 29,219-237.
- Squire, L., Stark, C., Clark, R. (2004). The medial temporal lobe. *Ann Rev of Neurosci*, 27, 279-306.
- Suzuki, H., Barros, R. P., Sugiyama, N., Krishnan, V., Yaden, B. C., Kim, H. J., Gustafsson, J. A. (2013). Involvement of estrogen receptor beta in maintenance of serotonergic neurons of the dorsal raphe. *Mol Psychiatry*, 18(6), 674-680. doi:10.1038/mp.2012.62
- Teipel, S., Bokde, A., Meindl, T., Amaro, E., Soldner, J., Reiser, M., Herpertz, S., Möller, H., Hampel, H. (2010). White matter microstructure underlying default mode network connectivity in the human brain. *NeuroImage*, 49, 2021–2032.
- Tulving. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Ann Rev Physiol* 53,1-25.
- Thierry, A., Gioanni, Y., Dégénétais, E., Glowinski, J. (2000). Hippocampo-prefrontal cortex pathway: Anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus*, 10, 411–419.
- Toth, K., Borhegyi, Z., Freund, T. (1993). Postsynaptic targets of GABAergic hippocampal neurons in the medial septum-diagonal band of Broca complex. *J. Neurosci*, 13,3712–24.

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

- Van Eden, C., Buijs, R. (2000). Functional neuroanatomy of the prefrontal cortex: autonomic interactions. *Prog Brain Res*, 126, 49-62.
- Vanderwolf, C. (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 26, 407-418.
- Velázquez-Zamora DA., González- Tapia D., González- Ramírez MM, Flores Soto ME., Vázquez Vals E., Cervantes, M., González-Burgos I. (2012). Plastic changes in dendritic spines of hippocampal CA1 pyramidal neurons from ovariectomized rats after estradiol treatment. *Brain Res*, 1470, 1-10.
- Velazquez -Zamora DA, Martinez-Torres NI, Cervantes-M, Gonzales-Burgos I. (2016). Administration of anastrozole to ovariectomized rats impairs working memory in association with plastic changes to dendrite spines on prefrontal third-layer pyramidal neurons. *J Steroids Horm Sci*, 7:1-7
- Varga, V., Hangya, B., Kranitz, K., Ludanyi, A., Zemankovics, R., y col. (2008). The presence of pacemaker HCN channels identifies theta rhythmic GABAergic neurons in the medial septum. *J. Physiol*, 586, 3893–3915.
- Vertes, R. (2006). Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience*, 142, 1–20.
- Vertes, R. (2005). Hippocampal theta rhythm: a tag for short-term memory. *Hippocampus*, 15, 923-935.
- Vertes, R., Kocsis, B. (1997). Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience*, 81, 893-926.
- Vertes, R., Kinney, G., y col. (1994). Pharmacological suppression of the median raphe nucleus with serotonin_{1A} agonists, 8-OH-DPAT and buspirone, produces hippocampal theta rhythm in the rat. *J. Neurosci*, 60, 441-51.
- Voloh, B., & Womelsdorf, T. (2016). A Role of Phase-Resetting in Coordinating Large Scale Neural Networks During Attention and Goal-Directed Behavior. *Front Syst Neurosci*, 10, 18. doi:10.3389/fnsys.2016.00018
- Wallace, M., Luine, V., Arellanos, A., & Frankfurt, M. (2006). Ovariectomized rats show decreased recognition memory and spine density in the hippocampus and prefrontal cortex. *Brain Res*, 1126(1), 176-182. doi:10.1016/j.brainres.2006.07.064

“Análisis de la actividad eléctrica en la vía hipocampo-corteza prefrontal de la memoria espacial, en ratas ovariectomizadas”

Winson, J. (1978). Loss of hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science*, 201, 160-163.

Yague, J., Wang, A., Janssen, W., Hof, P., Garcia, L., Azcoitia, I., Morrison, J. (2008). Aromatase distribution in the monkey temporal neocortex and hippocampus. *Brain Res*, 1209, 115-127.

Zhou, L., Fester, L., Von Blittersdorff, B., Hassu, B., Nogens, H., Prange, J., Jarry, H., Wegscheider, K., Rune, G. (2010). Aromatase inhibitors induce spine synapse loss in the hippocampus of ovariectomized mice. *Endocrinology*, 151, 1153-1160.

Zhu, Y., Zhang, Q., Zhang, W., Li, N., Dai, Y., Tu, J., Wang, R. (2017). Protective Effect of 17 β -Estradiol Upon Hippocampal Spine Density and Cognitive Function in an Animal Model of Vascular Dementia. *Sci Rep*, 7, 42660.

Zurkovsky, L., Brown, S., Korol, D. (2006). Estrogen modulates place learning through estrogen receptors in the hippocampus. *Neurobiol. Learn. Mem*, 86, 336-343.