

43
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**EFFECTOS DE LA LESION SUPRAQUIASMATICA
SOBRE LA LATERALIZACION PREFERENCIAL POR LA
INGESTION DE AGUA EN LA RATA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
B I O L O G A
P R E S E N T A :
ROSALINDA DIAZ PEREZ

MEXICO, D. F.

1984

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ESTA TESIS SE DESARROLLO
EN EL DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA
DE LA FACULTAD DE MEDICINA
CON LA DIRECCIÓN DEL DR. BALTAZAR BARRERA MERA.**

**Con especial agradecimiento al M en C. Luis Medrano
González por sus valiosas indicaciones en el desarrollo
de esta tesis. Así como a la Dra. Francisca Vázquez
Pereyra y a la Q.F.B. Edith Cienfuegos Alvarado por su
apoyo en la realización de este trabajo.**

Jurado:

Dr. Baltazar Barrera Mera

M en C. Luis Medrano González

Dra. María Luisa Fanjul de Moles

Dra. Margarita García Garduño

Lic. en Biol. Javier Ramos Carvajal

INDICE

INTRODUCCION

CAPITULO 1

LATERALIZACION

- 1.1 Especialización cerebral y lateralización
- 1.2 Influencia del sexo en el proceso de lateralización

CAPITULO 2

NÚCLEOS SUPRAQUIASMATICOS

- 2.1 Estructura
 - a) Vías de conexión aferentes
 - b) Vías de conexión eferentes
- 2.2 Función
 - Rítmicos circadianos
- 2.3 Rítmicos circadianos y su relación con la edad
- 2.4 Relación entre ingestión de agua y los núcleos supraquiasmáticos
- 2.5 Evidencias que demuestran la posible lateralización funcional de los núcleos supraquiasmáticos.

CAPITULO 3

DESARROLLO DEL TRABAJO

- 3.1 Planteamiento del problema
 - 3.1.1 Objetivos generales
 - 3.1.2 Objetivos específicos

3.2 MÉTODO

3.2.1 Sistema de prueba

3.2.2 Registro de datos

3.2.3. Índice de lateralidad

3.2.4 Cirugía "lesión del núcleo supraquiasmático"

3.2.5 Histología

3.3 PRIMERA ETAPA EXPERIMENTAL

3.3.1 Método

3.3.2 Resultados

3.3.3 discusión

3.4 SEGUNDA ETAPA EXPERIMENTAL

3.4.1 Método

3.4.2 Resultados

3.4.3 Discusión

3.5 CONCLUSIONES GENERALES

REFERENCIAS

CAPITULO 1

LATERALIZACION

1.1 Especialización cerebral y lateralización

El hablar de lateralización de una conducta, invariablemente implica hablar de la especialización cerebral. El primero en abordar este tema fue Marc Dax en 1836, él observó que muchos de sus pacientes que sufrían una disminución del habla (afasia), presentaban una lesión del hemisferio cerebral izquierdo y ninguno de ellos mostraba daño en el hemisferio derecho. A partir de este hecho, concluye que cada mitad del cerebro controla diferentes funciones, y el habla es controlada por la mitad izquierda. Posteriormente, en estudios realizados por Sperry y sus colaboradores (1961), demostraron que los hemisferios cerebrales están unidos por un cúmulo de fibras nerviosas que comunican ambos hemisferios, estas fibras constituyen el **cuerpo caloso**. Si las fibras del cuerpo caloso son seccionadas, se pierde la comunicación entre los hemisferios cerebrales y la información que recibe cada hemisferio se parcializa.

Por otra parte, demuestran que el cerebro se divide en dos mitades idénticas denominados **hemisferios cerebrales**, y cada mitad tiene una distribución simétrica por lo que se dice, *semjan una imagen en el espejo*. No obstante ser semejantes cada hemisferio desempeña algunas funciones específicas como lo es el lenguaje en el hombre, cuya función esta regulada por el hemisferio cerebral izquierdo, por consiguiente, esta conducta lateralizada sugiere una especialización cerebral.

Actualmente se manejan dos teorías que sugieren el origen de la especialización cerebral: la de lateralización progresiva y la de lateralización invariante. La teoría de lateralización progresiva postulada por Lenneberg (1967) sostiene que en niños recién nacidos, las funciones complejas como la lateralización están controladas por ambos hemisferios cerebrales y que, gradualmente uno de los hemisferios asume el control hasta llegar a ser completamente dominante.

En contraste, está la teoría de lateralización invariante, postulada por Kinsbourne (1975, 1981), ésta establece que la especialización hemisférica se presenta desde el nacimiento de manera que no sufre cambios subsecuentes. Uno de los trabajos que apoya esta hipótesis, fue realizado por Afonso (1993), quien después de estudiar la conducta en ratas neonatales, sugirió que en las primeras horas de vida postnatal las ratas usan sus músculos para mover su cabeza y el cuerpo de una posición neutral a otra, además registró que estos movimientos muestran una marcada tendencia a la lateralización. Sus datos apoyan la idea de que existen estructuras básicas, tales como la lateralización vía el movimiento que pueden ser detectados en el desarrollo temprano. Sin embargo, dos semanas después observó que estos movimientos de la cabeza y el cuerpo pueden ser inducidos por el olfato, por información táctil que resulta de un acercamiento a la madre o a la exploración de su ambiente, lo que trae como resultado una alteración espontánea de la conducta, la cual es mínima durante la etapa neonatal y se acentúa ligeramente en la vida adulta. Pese a esta última observación, Afonso (1993), afirma que la lateralización de la conducta se presenta en la etapa neonatal, por tanto apoya la hipótesis de que la lateralidad

de la conducta se manifiesta desde el nacimiento, es decir, ésta determinada biológicamente.

Ambas teorías tienen un fundamento biológico importante: la primera, comprueba que la maduración del sistema nervioso central se logra paulatinamente conforme avanza la edad del sujeto, hasta alcanzar una completa conformación de las conexiones neurales; la segunda teoría postulada por Kinsbourne, es parcialmente aceptada ya que la predisposición genética presente en cada organismo no puede ser totalmente ignorada, sin embargo, decir que una conducta lateralizada se manifiesta desde temprana edad, y que no sufre modificaciones posteriores, carece de fundamentos pues excluyen la influencia del ambiente físico y social, que es un factor determinante en la adquisición y ejecución de ciertas pautas conductuales. Por ejemplo, se ha demostrado que la estimulación temprana en ratas acentúa un proceso de lateralización (Denenberg, 1978). Estos autores realizaron estudios con ratas manipuladas y no manipuladas y observaron que las ratas manipuladas dan una respuesta más definida hacia la lateralización, mientras que las ratas no manipuladas no logran establecer un patrón definido de lateralización.

Por otra parte, se ha demostrado que en el humano y en las aves existe una determinación biológica en funciones como el lenguaje o el canto de las aves (Nottebohm, 1976), y se afirma que esta función depende de estructuras ubicadas en el hemisferio izquierdo. Mientras que para pautas conductuales que se expresan con movimientos corporales hay controversias entre, si éstas, son la respuesta de especificidad cerebral, o el resultado de la interacción del sujeto con

su medio ambiente físico y social. La complejidad del estudio de estas pautas de conducta y la diversidad de formas en que se manifiestan complica su análisis, por ello se siguen realizando estudios que permitan establecer la relación entre la distribución simétrica de las estructuras cerebrales y su función en el proceso de lateralización.

1.2 Influencia del sexo en el proceso de lateralización

Se sabe que a nivel de los hemisferios cerebrales se presentan diferencias funcionales intraespecíficas, que se traducen en conductas lateralizadas que aún no son del todo explicadas. Pero también existen diferencias funcionales interespecíficas que están relacionadas con el sexo del sujeto. Por ejemplo, a nivel morfológico la corteza cerebral del hemisferio derecho de las ratas macho muestran un mayor número de neuronas y células gliales mientras que en las hembras se observa la misma característica en el hemisferio izquierdo; se cree que las hormonas esteroides son las que determinan esta lateralidad morfológica. (Diamond, 1983). Sin embargo esta lateralización neuroanatómica no se podría correlacionar funcionalmente con las pautas de conducta lateralizadas en las ratas ya que hasta el momento no se ha aclarado la importancia de esas diferencias neuroanatómicas entre machos y hembras de la misma especie.

En lo que se refiere a la expresión de las pautas de conducta en ratas de diferente sexo, se presentan los siguientes resultados: Ross (1982), reporta que en ratas de la cepa Sprague-Dawley, las hembras tienden a moverse hacia la derecha; Para Afonso (1993) las hembras tienen una postura bilateral más

marcada que los machos, pero los movimientos corporales de los machos son más lateralizados que los movimientos de las hembras, y esta diferencia se presenta desde los primeros días de su vida postnatal y se mantienen en la vida adulta; Zimmerber (1989), repota que tanto en las ratas macho como en las hembras de la cepa Wistar tienen predilección a moverse hacia la izquierda.

Estudios clínicos realizados en el humano, demuestran que en el hombre hay una marcada lateralización para habilidades verbales y espaciales, mientras que en la mujer hay una gran representación bilateral para ambos tipos de funciones, (McGlone, 1980). En general se podría decir que en muchos reportes mencionan diferencias de lateralización entre diferentes sexos, sin embargo, algunos resultan contradictorios, lo cual se podría explicar si tomamos cuenta que existen diferentes métodos para estudiar la conducta tanto en el humano como en los animales. Por ejemplo, hay estudios de lateralización basados en los movimientos de la cabeza, del cuerpo, de las extremidades, o de los ojos, en los que se emplearon diferentes técnicas de registro, como son los estudios clínicos, y electrofisiológicos entre otros. Así mismo, se deben considerar las variaciones que existen entre las diferentes especies estudiadas y su relación con la edad de los sujetos. Pese a todo esto, existe una conclusión generalizada **"las hembras son menos lateralizadas que los machos"**. y se podría decir que entre hembras de diferentes especies se encuentra una bilateralización de la conducta, que la atribuyen a la maduración temprana en las hembras (McGlone, 1980)

CAPITULO 2

NÚCLEOS SUPRAQUIASMATICOS

2.1 ESTRUCTURA

Los núcleos supraquiasmáticos forman parte del hipotálamo anterior, están ordenados simétricamente de tal manera que si se divide el cerebro en sus dos mitades queda un NSQ en cada hemisferio cerebral.

Los núcleos supraquiasmáticos se localizan en la parte ventral anterior del hipotálamo, a cada lado y en la base del tercer ventrículo cerebral e inmediatamente dorsales al borde caudal del quiasma óptico (figura 1).

En cada NSQ de la rata, hay aproximadamente 10 000 neuronas en un volumen no mayor de 0.07 mm (Guldner, 1976; Van Del Pol, 1980). Los núcleos supraquiasmáticos presentan una forma oval, debido a que en la parte medial las células están más densamente empaquetadas, que las de la parte dorsolateral y anterior. Si bien, esta es la forma descrita para ratas, no hay que olvidar que ésta varía en las diferentes especies.

a) Vías de conexión aferentes

Los núcleos supraquiasmáticos están conectados al sistema visual por dos vías aferentes; una que va de la retina directo a los NSQ a través del tracto retinohipotalámico (TRH) (Moore, 1972); y otra indirecta que va de la retina al núcleo intergeniculado y de ahí al NSQ a través del tracto geniculado hipotalámico (TGH) el cual se proyecta bilateralmente cruzando el tracto óptico.

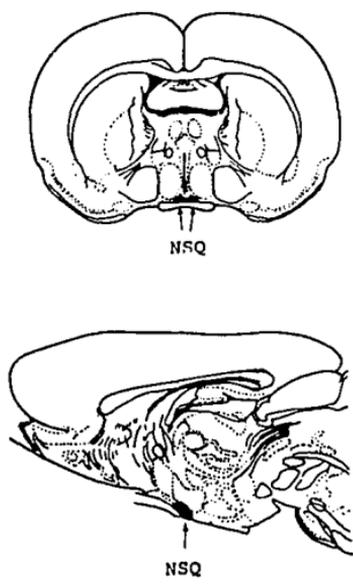


Figura 1. Ubicación de los núcleos Supraquiasmáticos (NSQ) en el cerebro de la rata.
Esquema tomado de Koing F.R. & Klippel R.A., 1963.

El tracto retinohipotalámico es la vía aferente principal, une a la retina y al NSQ por medio de largas fibras ganglionares que se proyectan en dirección ipsilateral y contralateral a los núcleos supraquiasmáticos (Pickard, 1982; Kalsbeek 1993). El componente contralateral inerva extensamente por la parte ventral a cada uno de los NSQ (Hendrickson, 1972). y se sugiere que esta inervación recíproca de los NSQ bilaterales permite un acoplamiento funcional de los osciladores circadianos. No obstante, al seccionar las fibras que comunican a ambos NSQ no se altera la coherencia de los ritmos circadianos.

b) Vías de conexión eferentes

Las conexiones eferentes al NSQ han sido identificadas por diversos autores, y clasificadas por Watts (1987) con base en la dirección y a las estructuras que inervan. Las divide en seis grupos:

1. Sistema límbico: inerva a los núcleos septales y mediales (Sofroniew, 1978; Bujis, 1978); al órgano vasculoso de la lamina terminalis (Bujis, 1978); núcleo de la banda diagonal del tracto terminal de Broca (Sofroniew, 1978).
2. Diencefalo: núcleos talámicos y periventriculares (Berk, 1980); núcleos dorsomediales del tálamo y habenula lateral (Sofroniew, 1978).
3. Al tallo cerebral: núcleo interpeduncular (Sofroniew, 1978); sustancia gris periacueductal del mesencéfalo (Berk, 1980); al

núcleo motor dorsal del vago (Buijs, 1978); núcleo del tracto solitario (Sofroniew, 1978).

4. Hipotálamo, principalmente en la región dorsal (Berk, 1980); al núcleo subparaventricular (Sims, 1980); al núcleo periventricular parvocelular (Swanson, 1975); área preóptica medial (Sims, 1980); núcleo dorsomedial y ventromedial (Swanson, 1975); núcleo arcuato y región tuberal lateral (Swanson, 1982) y núcleo premamilar (Sims, 1980).

5. Al área hipotalámica posterior (Berk, 1981).

6. Lamina interna de la eminencia media hipotalámica (Swanson, 1975).

Kalsbeek (1993), hace una identificación más definida de las eferencias del NSQ en hamster la cual es muy semejante en ratas (Buijs, 1993), y formulan una nueva clasificación que depende del origen de las eferencias y su dirección y las clasifica en rostral, lateral, dorsal y caudal.

Por otra parte, se sabe que la organización y la actividad biológica en la que participan estas estructuras, esta relacionada con la presencia de fibras con inmunoreactividad a la vasopresina (VP); del péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido liberador de la gastrina (GLP). Con la vasopresina se han detectado como principales fibras eferentes a: núcleo preóptico medial; parte anterior del

núcleo paraventricular del talamo; del núcleo paraventricular del hipotálamo; la parte medial del núcleo dorsomedial del hipotálamo. Las proyecciones eferentes del núcleo supraquiasmático que contienen el péptido intestinal vasoactivo se localizan principalmente en la parte anterior del núcleo paraventricular del talamo; anterior y dorsal a las divisiones parvicelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo; en el área subparaventricular y medial del núcleo dorsomedial del hipotálamo. Y por último, las fibras eferentes del núcleo que contienen el péptido liberador de la gastrina, se restringen al área subparaventricular y medial del núcleo dorsomedial del hipotálamo y del núcleo supraóptico (Kalsbeek, 1993).

2.2 FUNCION

RITMOS CIRCADIANOS

Los ritmos circadianos son la expresión de procesos fisiológicos de un organismo que se caracterizan por presentar variaciones cíclicas o fluctuaciones periódicas con intervalos regulares. El número de ciclos por unidad de tiempo son variables, pueden presentarse desde un ciclo por milisegundo (ultradianos) a un ciclo por año (circanuales). Sin embargo, se ha comprobado que la mayoría de los procesos fisiológicos, muestra variaciones cíclicas relacionadas con el ritmo ambiental cercano a las 24 horas, y se les denomina ritmos circadianos o cicádicos.

Los mecanismos que participan en la regulación de los ritmos circadianos generan un orden temporal en el medio interno y permite que este se acople con el orden temporal del medio externo derivado de fenómenos físicos-ambientales. Este mecanismo constituye un sistema oscilador, el cual genera los ritmos

circadianos al ser estimulado por señales del medio externo como son la luz, la temperatura y la humedad, o por señales del medio interno, neuroendocrinas, estas últimas no han sido del todo precisadas, pero se sabe que tienen una influencia importante en la expresión de los ritmos circádicos.

Un modelo que explicaría el mecanismo como actúa el sistema circadiano está representado en el esquema 1. Las señales provenientes del medio externo son captadas por receptores del sistema visual, y transmitidos por las vías aferentes al centro integrador de información ubicado en el hipotálamo, éste regula la información y la envía por las vías eferentes hasta los órganos efectores para expresarla en un ritmo biológico. Este proceso fisiológico tiene el propósito de generar una adecuada adaptación del sujeto con su medio ambiente físico.



ESQUEMA 1. Integra a los diferentes componentes del sistema circadiano.

La búsqueda de este centro integrador ha sido motivo de varios estudios, a partir de los cuales se llegó a la identificación de una estructura ubicada en el hipotálamo anterior del cerebro de rata a la cual atribuyeron el papel de controlador rítmico o marcapasos circadiano (Moore, 1972; Stephan, 1972). Inicialmente, estos investigadores no habían podido esclarecer, si esta estructura es un marcapasos, denominado también "reloj endógeno", o es solo una estructura que se encuentra a medio camino, entre los ojos y alguna otra parte del cerebro, encargada de los ritmos circadianos. Por ello, lesionaron diversas estructuras conectadas a las vías ópticas, con el propósito de desconectar el posible "reloj", y que no recibiera el influjo de la luz del medio externo a través de los fotorreceptores retinianos. De esta forma, identificaron en el núcleo supraquiasmático una importante función: al ser lesionado suprime ritmos circadianos previamente establecidos, como ingesta de agua, actividad locomotora y secreción de corticoesteroides suprarrenales (Moore, 1972).

Los trabajos que demuestran que el núcleo supraquiasmático es un "reloj" endógeno en la rata, son los realizados por Schwartz, (1977). Estos autores examinaron la actividad de las células que componen estas estructuras, durante todo el ciclo de 24 horas. Inyectaron ratas hembra a las 9 A.M. y a las 9 P.M. con ¹⁴C) desoxiglucosa la cual es captada por el sistema nervioso en proporción a la tasa de consumo de glucosa disponible en la sangre. Unos 45 minutos después de la inyección, la radiactividad que se encuentra en varias áreas del cerebro debiera, en teoría, guardar correlación con la cantidad de glucosa consumida y la actividad metabólica general en esa área. La intensa radioactividad obtenida en los NSQs resultó mayor, que en cualquier otra zona del sistema nervioso. Así se encontró que las ratas inyectadas a las 9 A.M. tenían alta incorporación de

glucosa radiactiva en el NSQ, lo cual, sugiere que dicha área esta metabólicamente activa durante esta porción del ciclo. Las ratas inyectadas a las 9 P.M., mostraban una pequeña incorporación de glucosa marcada en el núcleo, lo que hace suponer, que éste se mantuvo inactivo durante la fase de obscuridad del ciclo. Se observa que en otras áreas del cerebro también se incorpora glucosa, sin embargo, en ninguna de estas áreas había diferencias en los niveles de glucosa según el tiempo o la hora en que se aplica la inyección. Y sus valores fueron siempre mucho menores que los encontrados en las áreas del núcleo supraquiasmático. Este estudio sugiere con bastante consistencia, que la actividad metabólica del NSQ cambia de acuerdo con el tiempo externo y parece tener un comportamiento rítmico circadiano.

Por otra parte, se demostró que la lesión bilateral del NSQ realizada en ratas y hámsteres que habían sido expuestos a obscuridad continua o luz continua, producía una supresión total e irreversible de la mayoría de los ritmos circádicos estudiados (Rusack, 1979). Un trabajo que apoya esta idea es el de la actividad eléctrica multiunitaria y espontánea registrada en diferentes regiones del cerebro de la rata, que fue realizado por Inouye, 1979 y 1982. En este estudio realizaron registros de diferentes áreas cerebrales de ratas intactas y observaron una ritmicidad circádica. Pero cuando aislaron al núcleo supraquiasmático del resto del cerebro a través de un corte circunferencial realizado con una cuchilla de Hálasz (Hálasz, 1965), y formaron una "isla" hipotalámica que contenía al NSQ. y realizaron nuevos registros, comprobaron que la actividad circádica se perdió en las otras regiones cerebrales, mientras que persistió en la "isla" hipotalámica donde se encuentra aislado el núcleo supraquiasmático.

Estos estudios, indican que la oscilación circadiana es intrínseca al NSQ, que al parecer llega a actuar como sincronizador de diversas funciones oscilantes que se coordinan con el ritmo ambiental, y en su función de reloj endógeno, regula directa o indirectamente múltiples funciones de orden neuroendocrino que rigen la adaptabilidad cíclica corporal.

2.3. Ritmos circadianos y su relación con la edad

La edad a la cual aparece un ritmo biológico tiene relación con la maduración funcional del sujeto. Los parámetros que nos permiten detectar los cambios en la maduración del sujeto y la "maduración" de los ritmos es el cambio de fase o de amplitud de los ciclos en relación con la edad (tiempo).

En humanos se ha demostrado que diferentes ritmos aparecen en diferentes edades, y que muchos de estos ritmos pasan por un período de maduración. Por ejemplo, el dormir y despertar rítmicamente, aparece durante el segundo mes postnatal; la secreción de esteroides adrenales se presenta hasta los dos años de edad. A pesar de que se presentan en edades tempranas, estos dos ritmos pueden continuar madurando hasta la adolescencia cuando el sujeto logra su madurez funcional.

Al igual que en los humanos en otros mamíferos como la rata, los ritmos aparecen en diferentes edades. El desarrollo de estos ritmos circadianos en la rata, ha sido estudiado en presencia de ciclos de luz-obscuridad (Davis, 1981), y revelan una secuencia en la maduración de la ritmicidad diaria en los siguientes eventos: Ritmos asociados con la alimentación y la ganancia de peso; ritmos

relacionados con la glándula pineal y el sistema nervioso simpático; control de la pituitaria sobre los ritmos endocrinos; ritmos en conductas voluntarias como beber, moverse o las características corticales del sueño. Cada uno de estos ritmos participa en la maduración general y sucesiva del organismo para lograr un equilibrio de su medio interno y la adecuada adaptación a su medio externo. La secuencia y maduración de los ritmos circadianos en la rata sugieren una posible maduración secuencial del regulador central de los ritmos, el núcleo supraquiasmático. Esta maduración progresiva de los núcleos ha sido demostrada por Fuchs (1980), él estudió la estructura anatómica de los núcleos supraquiasmáticos, y observó que existen pocas sinapsis durante la etapa neonatal. Al mismo tiempo, observó que el tracto retinohipotalámico no había completado su desarrollo, por lo que propuso una maduración funcional progresiva de los núcleos supraquiasmáticos y del tracto retinohipotalámico el cual completa su desarrollo a los 21 días de vida postnatal de estos animales (Fuchs, 1980).

2.4 Relación entre ingestión de agua y los núcleos supraquiasmáticos.

Los mecanismos que controlan la cantidad de agua que se pierde a través del riñón, así como la necesidad de ingerir cierto volumen de agua están determinadas por estructuras hipotalámicas. Por ejemplo, se sabe que una lesión al hipotálamo o en la hipófisis son las causantes de la diabetes insípida, la cual se caracteriza por excretar una gran cantidad de orina diluida y en compensación se ingieren grandes volúmenes de agua.

Además, el organismo tiene otros mecanismos para regular la ingestión del agua tales como: La percepción de la sequedad de las membranas de la boca y

de la garganta; concentración de agua en los líquidos orgánicos y la presencia de neuronas sensibles a la presión de las grandes venas, como en el control de la secreción de la hormona antidiurética. Estos son algunos de los mecanismos que participan en la regulación de la ingesta de agua, no obstante nuestro interés se centra en la participación de las estructuras hipotalámicas, específicamente de los núcleos supraquiasmáticos y su función en esta actividad rítmica circadiana.

Al estudiar la ingestión de agua en rata albina Sprage-Dawley expuestas a periodos de luz-obscuridad 12:12, se demuestra que mantienen una actividad circadiana, esto es, el consumo mayor de agua lo realizan durante el período de obscuridad cuando su actividad es máxima. Estos ritmos son eliminados completamente con la lesión bilateral de los núcleos supraquiasmáticos y su consumo de agua en obscuridad disminuye en un 50.2% (Stephan, 1972). Este evento se repite en ratas Long-Evans en las cuales se registra una correlación significativa entre el tamaño de la lesión del NSQ y la cantidad o proporción en que disminuye el consumo de agua (Satinoff, 1988). En este trabajo, también se menciona la posibilidad de recuperar el ritmo en el consumo de agua si la lesión del NSQ es parcial. No hay reportes de trabajos realizados sobre ingesta de agua en ratas Wistar.

2.5 Evidencias que demuestran la posible lateralización funcional de los núcleos supraquiasmáticos.

El núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior es uno de los componentes principales del sistema circadiano en mamíferos, se sincroniza con la periodicidad externa de la luz ambiental por una vía neural directa que se origina de los fotorreceptores retinianos al NSQ. Su función en la actividad rítmica circadiana ha sido ampliamente estudiada en roedores utilizando para ello diversos métodos como: la destrucción unilateral o bilateral de los NSQ (Pickard, 1982); registros electrofisiológicos del núcleo aislado (Inouye, 1979); trasplantes (Druker-Colin, 1984), sin faltar los modelos matemáticos con los que intentan cuantificar la forma en que los núcleos se acoplan y sincronizan para efectuar una actividad rítmica tan compleja (Kawato, 1980).

Los resultados de varios de estos trabajos indican que los ciclos circadianos en que participan los núcleos supraquiasmáticos reúnen las siguientes características:

- Los núcleos supraquiasmáticos regulan conductas que siguen un ritmo típicamente circadiano, es decir, se expresan en ciclos a lo largo de un período de 24 horas, por lo que están sujetos a los períodos luz-oscuridad. No obstante, se ha demostrado que aún en ausencia de los fotoperiodos, los ritmos circadianos se expresan, lo que demuestra que los núcleos supraquiasmáticos, también funcionan como **reloj endógeno**.

- Otro aspecto importante del funcionamiento de los núcleos supraquiasmáticos, está determinado por la influencia de los ciclos de luz-oscuridad. Por ejemplo se ha demostrado (Pickard, 1983) que al registrar la

actividad locomotora en hamster expuestos a condiciones de luz-obscuridad 12:12, se expresa un solo componente rítmico. Pero, si se someten a estos mismos animales a periodos de luz continúa, manifiestan una partición del ritmo circadico en dos distintos componenetes. Este fenómeno de partición denominado también como "split" ha sido ampliamente estudiado en roedores, de manera, que se comprobó que después de lesionar ipsilateralmente uno de los núcleos, se suprime uno de estos componentes del ritmo locomotor en hámsteres sin que el resto de la conducta locomotora sea afectada, este fenómeno se observa solo si se destruye más del 75% del núcleo supraquiasmático lesionado.

El fenómeno de partición del ritmo circadiano hizo suponer, que cada núcleo puede funcionar como un reloj circadiano, capaz de mantener el ritmo de actividad locomotora de manera independiente. Por consiguiente se podría decir que el ritmo circadiano consta de dos componentes acoplados a partir de dos ritmos aparentemente independientes, de modo que, este acoplamiento funcional posiblemente tenga su origen en la inervación recíproca de los núcleos supraquiasmáticos, por lo tanto, al exponer al sujeto a condiciones ambientales normales los ritmos de cada núcleo se sincronizan, subordinándose a un mismo ritmo, hasta establecer una relación de fase constante. Con base en estos resultados, se especula que cada NSQ es capaz por sí mismo de mantener un ritmo circadiano de manera autónoma.

Por otra parte, la destrucción bilateral de los núcleos supraquiasmáticos, elimina la actividad rítmica del patrón circadiano de acoplamiento y disociación en roedores, es decir, destruye el ritmo circadiano de actividad locomotora,

sometiendo al animal a una conducta irreversiblemente caótica. Sin embargo, con la destrucción bilateral de los núcleos no se logra eliminar a todos los ritmos circadianos, ya que se ha demostrado que los ritmos de temperatura corporal se mantienen, lo que sugiere la existencia de otro(s) oscilador (es) o marcapasos circadiano fuera de los núcleos supraquiasmáticos.

Con base en estos antecedentes podemos argumentar que la destrucción de uno de los núcleos, no impide el funcionamiento del otro, lo que nos indica una independencia fisiológica entre los núcleos, ya que cada uno de ellos puede desarrollar ritmos circadianos hacia conductas específicas. Por lo que esta independencia funcional pudiera estar relacionada con el fenómeno de lateralización que observamos en ratas Wistar. Esta idea nos condujo a la realización de este trabajo, partiendo de una suposición y el análisis de una conducta simple, pretendemos demostrar si uno de los núcleos supraquiasmáticos puede ejercer además de su importante función de marcapasos o reloj circádico, el control de conductas específicas, como el elegir el lado preferencial para beber agua natural y subordinar a un ritmo preferencial a uno de los núcleos supraquiasmáticos.

CAPITULO 3

DESARROLLO DEL TRABAJO

3.1 Planteamiento del problema

Después de realizar pruebas de ingestión hídrica en ratas Wistar las cuales tenían acceso a dos frascos de agua simple, observamos que éstas tenían una tendencia a ingerir un volumen mayor de agua en uno de los bebederos. Como este evento se repetía con regularidad en el transcurso de varios días de prueba, nos propusimos averiguar si existía una relación entre esta conducta lateralizada y los núcleos supraquiasmáticos, ya que sabíamos por trabajos realizados por Stephan (1972); y Satinoff (1988), que las actividades rítmicas voluntarias como el moverse o ingerir agua, son conductas que están reguladas por estos núcleos. Por lo que, con base en este antecedente nuestro interés fue saber cuál es la participación de estas estructuras hipotalámicas en la expresión de esta conducta lateralizada.

Fue partir de esta idea que decidimos lesionar al núcleo supraquiasmático ipsilateral y en algunos casos al núcleo contralateral, al lado preferencial por la ingesta de agua en la rata, y así determinar la participación de estos núcleos en la conducta lateralizada que muestran las ratas Wistar al ingerir agua simple.

3.1.1 Objetivo general

Establecer un modelo experimental que permita valorar la participación de los núcleos supraquiasmáticos en un proceso de lateralización cerebral en la ingestión de agua en ratas Wistar durante varios días.

3.1.2 Objetivos específicos

1. Determinar la edad en que las ratas Wistar definen una clara tendencia para ingerir mayor volumen de agua en uno de los bebederos a que tienen acceso.
2. Determinar cual es el efecto de la lesión unilateral de los núcleos supraquiasmáticos.
3. Relacionar el tamaño de la lesión del NSQ derecho e izquierdo con la generación cíclica de la conducta motora lateralizada e ingestión de agua.

3.2 METODO

3.2.1 Sistema de prueba

Se usaron 130 ratas de la cepa Wistar de ambos sexos con un peso de 40 a 300 gramos y edades que varían entre los 20 y 90 días de nacidas. Los animales se colocaron en jaulas individuales de acrílico transparente, con libre acceso a la comida y a un par de bebederos con agua simple situados en los extremos de la jaula, a la izquierda y derecha de la rata, guardando una distancia de 17 centímetros entre sí. Los animales se mantuvieron en periodos de luz obscuridad ambientales de enero a septiembre de 1991.

3.2.2 Registro de datos.

El volumen de agua ingerido por cada uno de los animales se midió con una probeta de 100 mililitros. Se obtuvieron dos valores independientes, el del bebedero situado a la izquierda de la rata y el de la derecha. Las mediciones se efectuaron cada 24 horas en forma regular entre las 11:00 y 12:00 horas del día.

3.2.3. Índice de lateralidad

El análisis de los datos se hace por medio del cálculo del índice de lateralidad en ingesta de agua, para ello se utilizó la siguiente definición:

$$\text{LATERALIDAD} = \frac{\text{VOLUMEN IZQUIERDO} - \text{VOLUMEN DERECHO}}{(\text{Vol. izq.} + \text{Vol. der.})}$$

Este índice varía desde menos uno (-1) hasta (1). Cuanto más se aproximaron los valores a (-1), nos indicaron una lateralización a la derecha. Si los valores se aproximaron a (+1), nos indicó que la ingestión de agua se efectuó preferentemente a la izquierda. El valor cero indica que no existía una preferencia y que la rata ingirió volúmenes iguales de agua en ambos bebederos.

3.2.4 CIRUGIA

"LESIÓN DEL NÚCLEO SUPRAQUIASMÁTICO"

Se anestesia el animal con pentobarbital sódico (30mg/kg de peso), se rasura la piel del cráneo, se coloca a la rata en el estereotáxico, y se fija siguiendo los métodos habituales. Se incide 1.2 centímetros a lo largo de la piel en la línea media en sentido céfalo-caudal, se retira el perlostio y siguiendo las coordenadas:

-0.3 mm de bregma, 0.2-0.3 mm lateral a la línea media y 9.2 mm de altura, descritas en el atlas esterotáxico de Koing y Klippel, 1963, se ubica y marca sobre el cráneo el sitio a descender el electrodo y con un taladro, se realiza una pequeña perforación de 1.5 mm de diámetro a través del cráneo, hasta llegar a la duramadre la cual se rompe con una aguja, se introduce un electrodo de alambre de acero inoxidable de 5 cm de longitud, afilado en la punta (0.5 mm), barnizado casi en su totalidad, dejando libre sólo la punta. Después de situar al electrodo se aplica una corriente de 20 mA durante 10 segundos, para lesionar el núcleo supraquiasmático. Al finalizar la lesión, se sutura la piel con hilo nylon y se aplica una dosis de 50 000 U de penicilina G benzatínica, para prevenir infecciones. Se regresan los individuos a sus respectivas cajas para posteriormente valorar los efectos de la lesión en la ingesta de agua.

3.2.5 HISTOLOGIA

Al término del experimento, todos los sujetos se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital sódico. Se perfundieron por vía intracardíaca, primero con solución salina y posteriormente con formaldehído al 10%. Siete días después, se hicieron cortes histológicos de 100 μ m por congelamiento. Finalmente se tiñeron los cortes siguiendo el método de Nissl para así identificar el sitio de la lesión, siguiendo por observación el trayecto del electrodo.

3.3 PRIMER ETAPA EXPERIMENTAL

3.3.1 Método

Con el propósito de determinar la edad mínima en que las ratas Wistar definen una clara tendencia para ingerir mayor volumen de agua en uno de los

bebederos, usamos 80 de las ratas de diferentes edades, fueron tomadas al azar de diferentes camadas. Las más pequeñas contaban con 20 días de nacidas, al ser destetadas, y ratas adultas de 90 días de nacidas. Los animales se distribuyeron en grupos de edad, cada uno con 20 sujetos, 10 machos, 10 hembras.

Los animales se colocaron en cajas individuales equipadas en la forma ya descrita en la sección 3.2.1, y se midió el volumen de agua ingerido cada 24 horas durante 62 días continuos.

GRUPO	EDAD AL INICIO EN DIAS.	MACHOS	HEMBRAS
1	20	10	10
2	30	10	10
3	60	10	10
4	90	10	10

La razón por la cual se usaron animales de diferentes edades se basa en la teoría de la lateralización progresiva, sobre todo, en lo que corresponde al proceso de maduración funcional del sujeto, y de la "maduración" de los ritmos, ya que se afirma que en la rata como en otras especies animales aparecen diferentes ritmos que son dependientes del período de maduración del sujeto, como lo demuestra Fuchs (1980).

3.3.2 RESULTADOS

Con base en el cálculo del índice de lateralidad de cada una de las ratas intactas que fueron probadas durante 62 días continuos, obtuvimos los siguientes resultados: De las 80 ratas de ambos sexos y edades que varían de 20 a 90 días de nacidas, 63 de ellas adoptaron un patrón de conducta en la ingestión de agua durante los primeros tres días de la prueba 46 de ellas ingieren un volumen mayor en uno de los bebederos y 17 ingieren un volumen semejante en ambos bebederos; mientras que las 17 ratas restantes, definieron su patrón de conducta, en el transcurso de 17 días (gráficas 1A y 1B). Este último grupo, presenta oscilaciones de 4 a 5 días en los cuales ingieren en el bebedero izquierdo y otros 5 días en el bebedero derecho, la mayoría de éstas define su preferencia a los 9 días de prueba. Para las ratas alternantes que definen su preferencia en el primer día de prueba, se da un margen de 5 días para así comprobar su tendencia a la alternancia, por esta razón se les coloca en el 5 día de prueba.

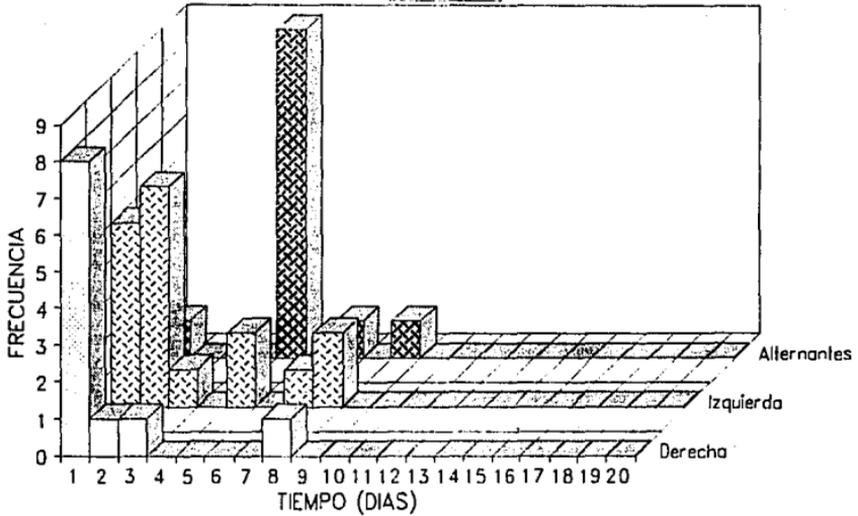
En las gráficas 1A y 1B se puede observar el número de ratas hembra y ratas macho que definen su lateralidad en los primeros tres días de la prueba. Mientras que en las gráficas 1C y 1D se muestra la misma distribución, pero en relación al grupo de edad al que pertenecen.

En lo que se refiere al porcentaje en que se manifiesta una conducta preferencial entre hembras y machos, encontramos que el 37.5 % de los machos y el 42.5 % de las hembras tienden a ingerir agua en el bebedero de la izquierda; el 32.5 % de machos y el 27.5 % de hembras, prefieren ingerir agua en el bebedero

Ratas Wistar

n = 40

Hembras

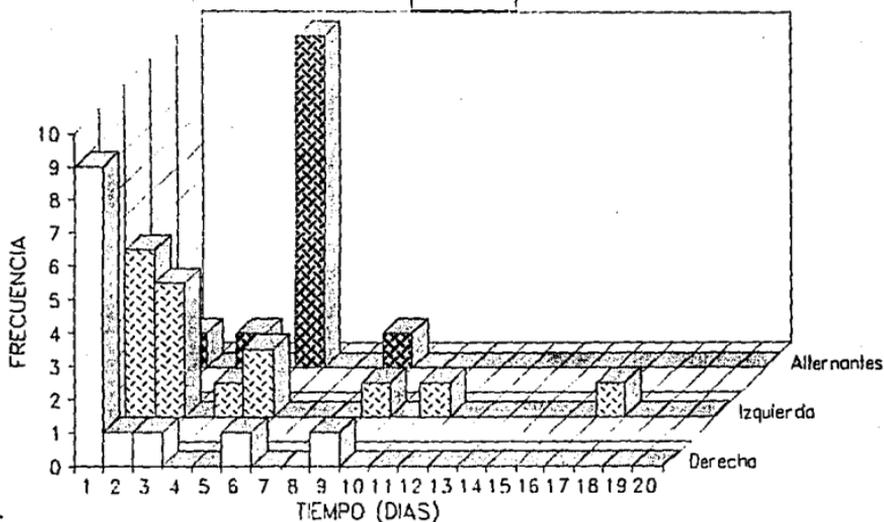


Gráfica 1A. Tiempo en que definen una conducta lateralizada o preferencial en la ingesta de agua las ratas hembra intactas.

Ratas Wistar

n = 40

Machos

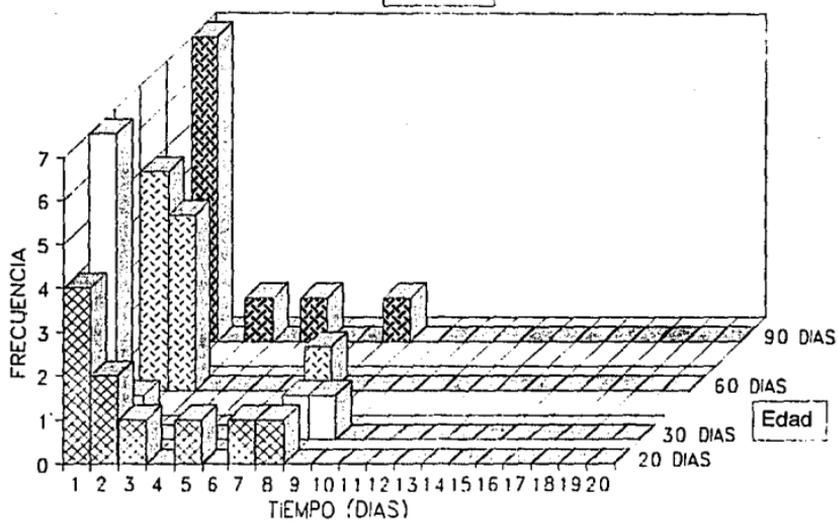


Gráfica 1B. Tiempo en que definen una conducta lateralizada o preferencia en la ingesta de agua las ratas macho intactas.

Ratas Wistar

n = 40

Hembras

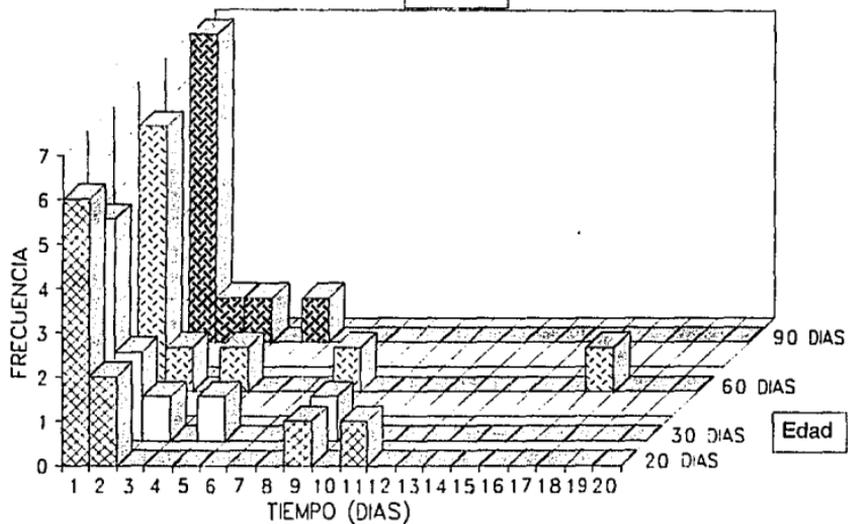


Gráfica 1C. Tiempo en que definen una conducta preferencial las ratas hembra de diferentes grupos de edad.

Ratas Wistar

$n = 40$

Machos



Gráfica 1D. Tiempo en que definen una conducta preferencial las ratas macho de diferentes grupos de edad.

de la derecha; y el 30 % de machos y el 30 % de hembras ingieren agua en ambos bebederos, (figura 2).

Por otra parte, considerando el índice de lateralidad de cada una de las ratas, realizamos una gráfica donde se reunieron a ratas de ambos sexos y de cada grupo de edad, cuyo índice de lateralidad indicaba una misma conducta lateralizada en la ingesta de agua. De esta manera, se representan en la misma gráfica los tres tipos de conducta que adoptaron: Se denominan **IZQUIERDAS** a las ratas que tiende hacia los valores positivos tal como se muestra en la gráfica 2A; Un segundo grupo también representado por ratas de ambos sexos y diferentes edad, presentan un índice de lateralidad con valores negativos (gráfica 2C), se les denomina como **DERECHAS**; y el grupo de ratas de ambos sexos y diferentes edades cuyos valores oscilan entre [-0.1 y 0.1] (gráfica 2B), indicando una alternancia en la ingestión de agua, a este grupo de ratas las denominamos como **ALTERNANTES**.

3.3.2 Discusión

Como se puede observar en las gráficas 1A y 1B, un total de 63 ratas de ambos sexos, definen claramente una conducta preferencial en la ingestión de agua, y muestran una lateralidad a la IZQUIERDA, DERECHA o ALTERNANTE y la mantuvieron a lo largo de 62 días de prueba.

La diferencia de edad de las ratas (gráfica 1C y 1D), no influye en la elección de la conducta ya que independientemente de estos factores, los animales definieron claramente su preferencia desde los primeros tres días de la

RATAS WISTAR CONTROL

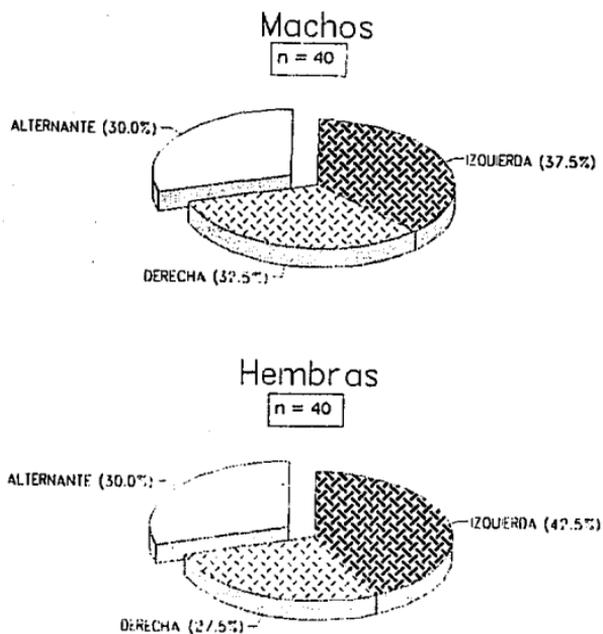
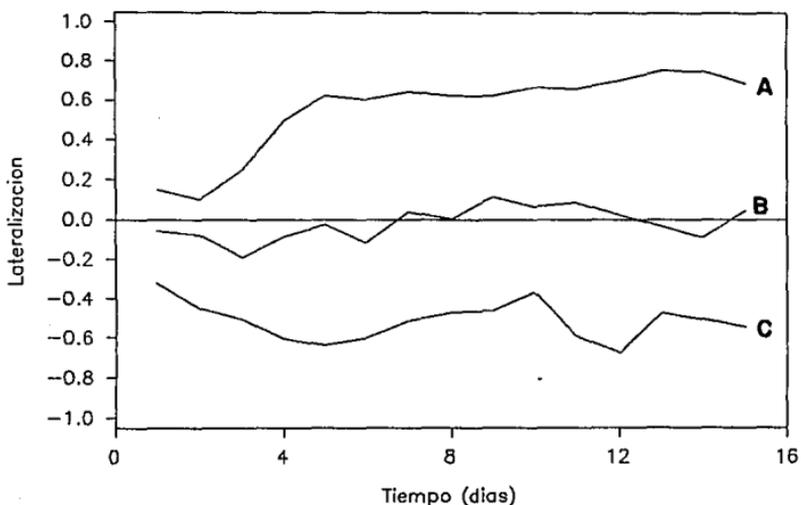


Figura 2. Distribución porcentual de la conducta preferencial de ratas intactas.



Gráfica 2. Representa el índice de lateralidad en la ingesta de agua de 50 ratas Wistar intactas, de ambos sexos y diferentes grupos de edad. Se consideró solo una fracción de 16 días de registro. En A, ratas con preferencia IZQUIERDA (n = 20); En B, ratas ALTERNANTES (n = 14) y en C, ratas con preferencia para ingerir agua a la DERECHA (n = 16).

prueba. lo que demuestra que los animales de 20 días de nacidos tienen la suficiente maduración de su sistema neural para manifestar la expresión de un ritmo circadiano como lo es la ingestión de agua en roedores. (Fuchs, 1980).

En lo que se refiere a las diferencias entre sexos, se podría decir que no hay diferencia entre machos y hembras, aunque ambos muestran una ligera lateralización izquierdada. Esta ligera tendencia coincide con lo reportado por Denenberg, (1962); Zimmerberg (1989), quienes mencionan que en ratas Wistar los machos y las hembras tienen predilección a moverse hacia la izquierda. Sin embargo, nuestros resultados no muestran una diferencia significativa entre ratas con preferencia **izquierda, derecha o alternante**. (figura 2).

SEGUNDA ETAPA EXPERIMENTAL.

En esta segunda etapa se trabajó con 50 ratas de 20 días de nacidas, cuando cuentan con un peso aproximado de 40 - 50 gramos. Se descartaron ratas de mayor edad y peso, ya que se comprobó, que los animales jóvenes mostraban una mayor recuperación postoperatoria, así como un mejor manejo en el extereotáxico durante la lesión. ●

En la primer etapa experimental, observamos que la mayoría de los animales, definen su preferencia en los primeros tres días de la prueba, por lo que se midió el volumen de agua ingerido a lo largo de 12 días, tiempo suficiente, en que estos animales definen claramente el lado hacia el cual prefieren su ingestión hídrica.

Esta segunda etapa se dividió en dos períodos: el primero de 12 días y se midió el volumen de agua ingerido por cada uno de los animales. Estos datos, expresan el patrón de conducta lateralizada que adopta cada uno de los animales sin lesión del núcleo supraquiasmático, y lo considere como período control. Inmediatamente después se efectuó la lesión del núcleo ipsilateral o contralateral a la preferencia de la rata, (figura 3).

A las 24 horas de haber sido lesionado el núcleo ipsilateral o contralateral a la preferencia, se continua midiendo el volumen de agua ingerido por cada uno de los animales lesionados. Estas mediciones se realizaron por un período de 12 días o más según fuera el caso. a este período lo consideramos período postlesión.

Resultados

Se calculó el índice de lateralidad de acuerdo a la definición de la sección 3.2.3., tanto para el período control como para el período postlesión. Con los resultados que obtuvimos, se hizo la siguiente clasificación:

PERIODO CONTROL		PERIODO POSLESION
IZQUIERDAS	=	IZQUIERDAS
DERECHAS	=	DERECHAS
ALTERNANTES	=	ALTERNANTES
IZQUIERDAS	→	DERECHAS
DERECHAS	→	IZQUIERDA
ALTERNANTE	→	IZQUIERDA

El signo (=) significa que la rata lesionada no cambia de conducta. La flecha (->) indica un cambio de conducta como consecuencia de la lesión del NSQ.

El porcentaje de las conductas que adoptaron las ratas después de ser lesionadas se muestran en la figura 4. Se puede observar que solo en el 39.3% de machos y el 27.3% de hembras se modificó la lateralización como consecuencia de la lesión ipsilateral de los núcleos supraquiasmáticos, en el resto de los animales la lesión se ubicó en áreas fuera de los núcleos supraquiasmáticos. Lo anterior se comprobó al contrastar el análisis histológico con los índices de lateralidad de cada una de los animales, y se llegó a los siguientes postulados: Primero, que las ratas que no modifican su conducta lateralizada después de la lesión, fue debido a que las lesiones se efectuaron en áreas lejanas a los núcleos supraquiasmáticos (figura 5A), y se situaron muy laterales, anteriores o posteriores al núcleo. En otros cortes histológicos se observó la lesión de algunas vías eferentes, pero sin llegar a los NSQ (foto B), en este tipo de lesiones no se indujo cambios de conducta en la rata y se reproduce el patrón de conducta que se manifestó antes de la lesión, por lo que estos animales quedan incluidas dentro de los grupos de ratas catalogadas como preferentes IZQUIERDAS, DERECHAS o ALTERNANTES.

Segundo, en cortes histológicos de tres cerebros de ratas se observa una pequeña lesión del NSQ (figura 5B). Este tipo de lesión no induce cambios de conducta en las ratas, lo que confirma la idea de Picakard y Tureck quienes sugieren que se requiere lesionar más del 75% del NSQ para eliminar cualquier

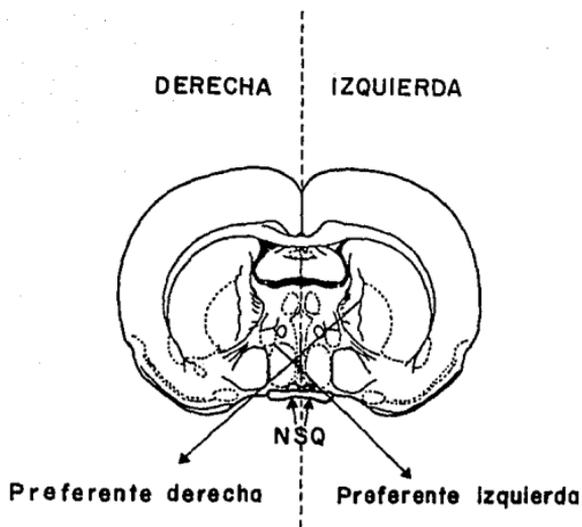
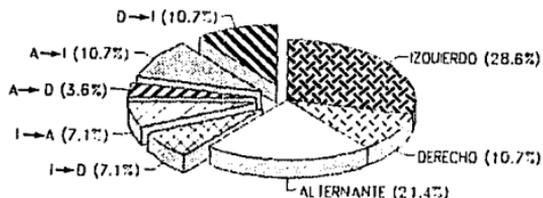


Figura 3. Muestra la distribución bilateral de los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) y una posible influencia ipsilateral de los NSQ, en la conducta lateralizada que se registró con la ingesta de agua en la rata. Las flechas cruzadas indican una posible influencia contralateral de los núcleos supraquiasmáticos, en esta conducta lateralizada.

RATAS WISTAR LESIONADAS

Machos
n = 28



Hembras
n = 22

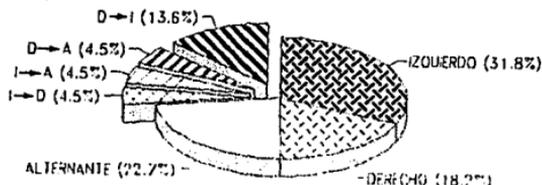


Figura 4. Distribución porcentual, de la respuesta a la lesión en ratas de ambos sexos. Los animales que fueron lesionados en áreas fuera del núcleo supraquiasmático o con lesiones muy pequeñas al NSQ, no modifican su conducta y permanecen con la misma preferencia registrada antes de la lesión: Como **IZQUIERDA (I)**, **DERECHA (D)** o **ALTERNANTE (A)**.

El porcentaje de ratas que manifiesta una modificación en su conducta, como consecuencia la lesión ipsilateral del núcleo, están indicadas por la letra inicial de la preferencia y por la flecha que indica "cambio" de conducta preferencial.

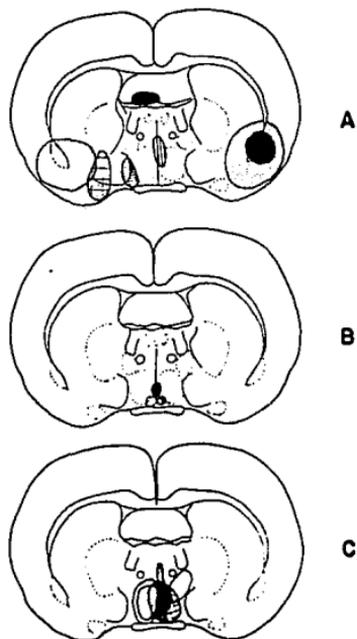
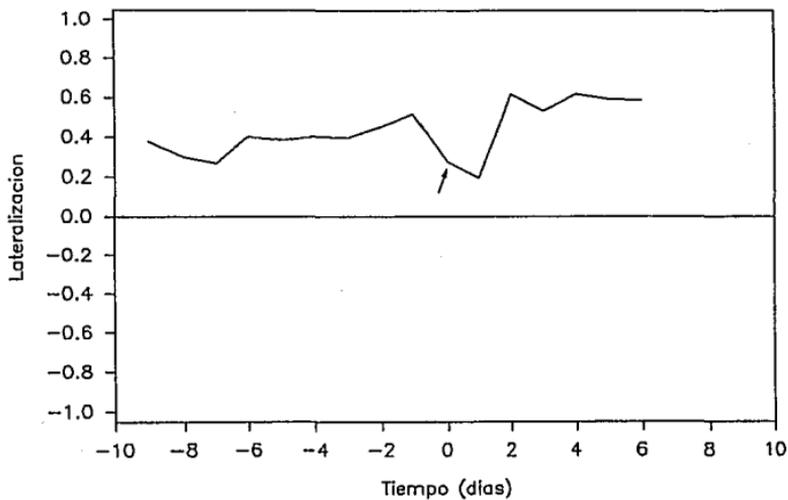


Figura 5. Representación esquemática de las áreas del cerebro que fueron lesionadas: En A, áreas lesionadas fuera del núcleo supraquiasmático; en B, lesiones de menos del 30% del núcleo supraquiasmático; y en C, lesiones que abarcan más del 75% de los núcleos supraquiasmáticos.

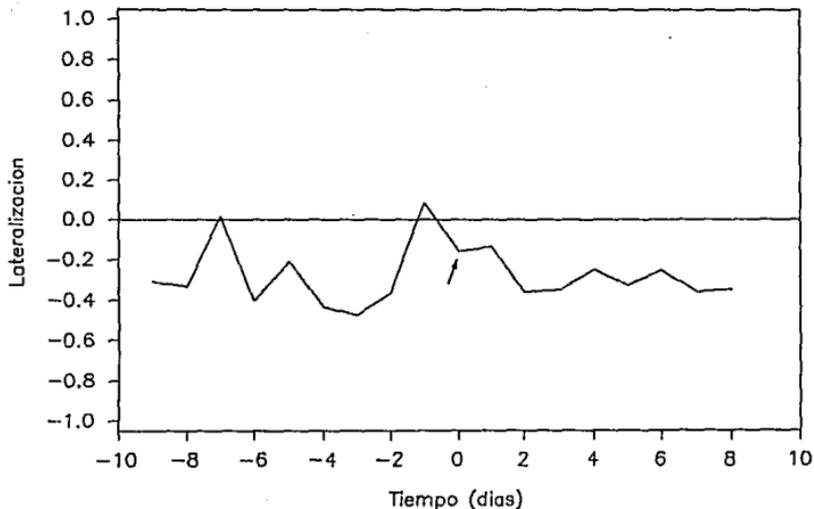
control que pudiera ejercer el núcleo supraquiasmático sobre la conducta circadiana en roedores.

Como no hay una marcada diferencia porcentual entre la conducta que adoptan las ratas macho y las hembras lesionadas (figura 4), se hizo una gráfica acumulativa con los datos de todas las ratas que presentaban una lateralidad **IZQUIERDA** (gráfica 3A); **DERECHA** (gráfica 3B) y **ALTERNANTE**. (gráfica 3C). En las tres gráficas se conservó la misma relación que se presentó de forma individual para cada rata: en valores positivos para las preferentes izquierdas; valores negativos para las preferentes derechas y valores que oscilan entre positivo y negativo para ratas alternantes después de la lesión.

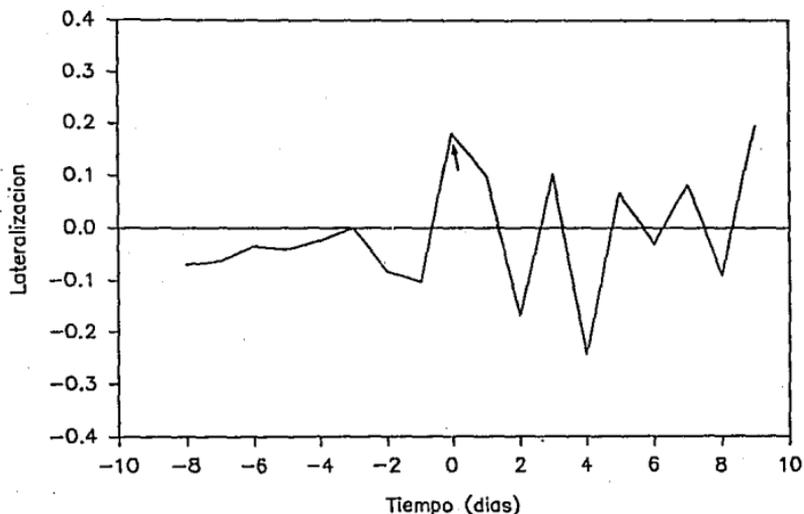
Un tercer bloque lo constituyen las ratas que después de la lesión ipsilateral del núcleo supraquiasmático (figura 5C), manifiestan una clara modificación de conducta: La conducta de tres ratas cuyo índice de lateralidad indicaba una clara lateralización a la izquierda, se modificó después de la lesión ipsilateral y su índice de lateralidad se inclina hacia los valores negativos, es decir, se torna a preferente derecha (gráfica 4A); en seis ratas de ambos sexos con preferencia derecha cambian a preferentes izquierdas después de la lesión ipsilateral al núcleo supraquiasmático (gráfica 4B). En el análisis histológico de los cerebros se observó que la lesión abarca además del NSQ a estructuras localizadas a lo largo de la línea media, tercer ventrículo, comisura anterior, los núcleos periventriculares y núcleos preópticos (Foto C y D). Por la extensión de la lesión suponemos que se cortan vías de conexión eferentes pero principalmente la lesión del núcleo supraquiasmático ipsilateral.



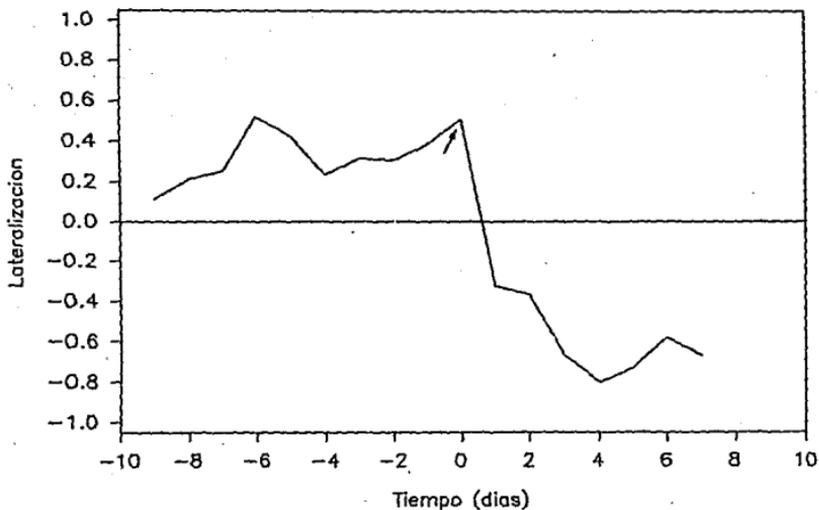
Gráfica 3A. Grupo de ratas de ambos sexos ($n = 15$), con lateralización izquierda, que después de ser lesionadas en áreas fuera del núcleo supraquiasmático no cambian su conducta. El tiempo cero y la flecha indican el día de lesión.



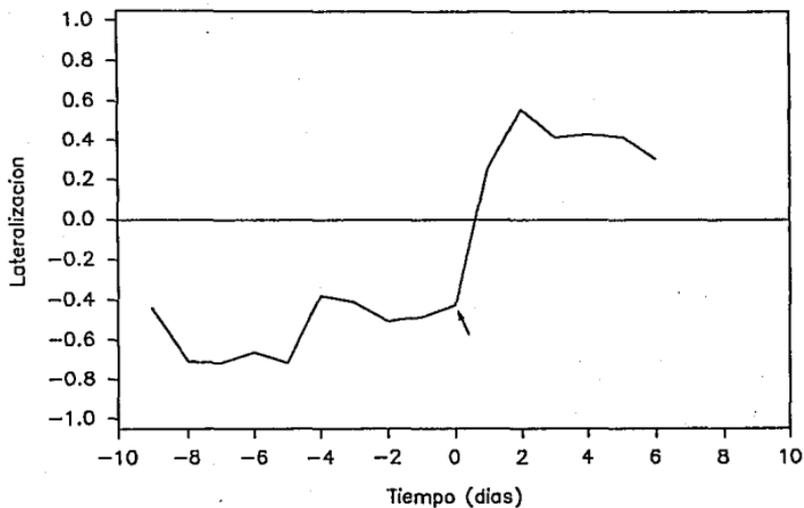
Gráfica 3B. Grupo de ratas de ambos sexos ($n = 8$), que manifiestan una lateralización a la derecha, las lesiones en estas ratas no incluyen al núcleo supraquiasmático por lo que, no modifican su lateralidad, y permanecen como preferentes derechas tal como se observa en la gráfica. El tiempo cero y la flecha indican el día de la lesión.



Gráfica 3C. Representa a un grupo de ratas de ambos sexos ($n = 12$) con preferencia alternante, que al ser lesionadas en áreas laterales o anteriores al núcleo supraquiasmáticos no manifiestan un cambio de conducta. Sin embargo, su tendencia a la alternancia se hace más evidente. El tiempo cero y la flecha indican el día de la lesión.



Gráfica 4A. Representa la conducta de ratas de ambos sexos ($n = 3$), que al ser lesionadas del núcleo supraquiasmático izquierdo, modifican su conducta de **izquierda a Derecha**. El tiempo cero y la flecha indican el día de la lesión



Gráfica 4B. Representa la conducta de ratas de ambos sexos ($n = 6$), que al ser lesionadas del núcleo supraquiasmático derecho, modifican su conducta de **Derechas a izquierdas**. El tiempo cero y la flecha indican el día de lesión.

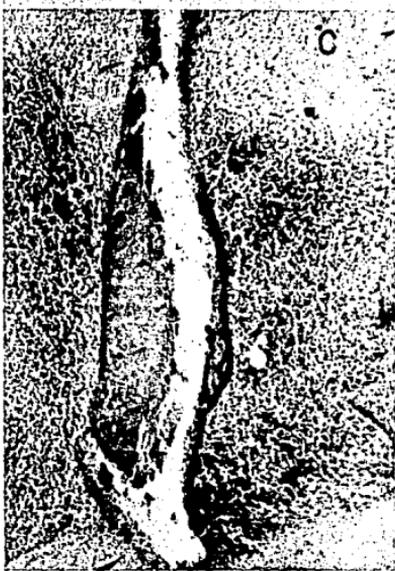
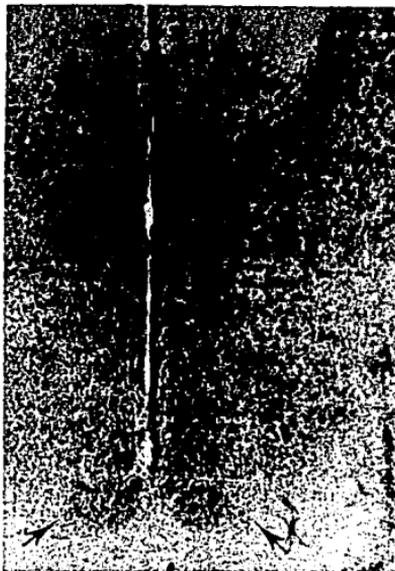
FOTOGRAFIAS.

En la foto A. se observan a los núcleos supraquiasmáticos integros indicados por una flecha.

En la foto B. se muestra una de las ratas lesionadas a lo largo de la línea media, la lesión no llega a los núcleos supraquiasmáticos. En esta rata no hay un cambio de conducta después de la lesión.

La foto C. Muestra a una de las ratas que fue lesionada a lo largo de la línea media pero sobre todo lesiona al núcleo supraquiasmático izquierdo. Esta rata manifiesta un cambio de conducta de izquierda a derecha.

La foto D. muestra el corte histológico del área lesionada en una rata que modifica su conducta de derecha a izquierda. Se observa que la lesión se localiza a lo largo de la línea media y sobre el núcleo supraquiasmático derecho.



En cuanto a las ratas cuya tendencia es tomar agua en los dos bebederos, podríamos decir que después de lesionar indistintamente uno de los NSQ encontramos que cuatro de 17 ratas alternantes, cambian de conducta después de ser lesionadas y definen un lado hacia el cual prefiere beber agua. Este resultado ofrece la posibilidad de analizar la conducta de la rata alternante. Nos hace suponer que en este caso ninguno de los dos núcleos supraquiasmáticos ejercía el control dominante de la conducta, sino que actuaban acoplados sincronizados en un ritmo alternante. Por lo que, al lesionar al núcleo supraquiasmático derecho de tres de estas ratas, el núcleo intacto realiza individualmente su función, obligando a la rata a adoptar una lateralidad a la izquierda para beber agua. Otra rata alternante se define como derecha, en ésta, se observa una lesión rostral al núcleo pero no se logra definir el sitio de la lesión.

Por otra parte, dos ratas definidas claramente como preferentes izquierdas, después de la lesión parcial del núcleo supraquiasmático derecho, cambian su conducta y se vuelven francamente alternantes. Esto nos hace suponer que en estas ratas el núcleo derecho determinaba la conducta lateralizada a la izquierda, por lo que, es su NSQ contralateral el que ejercía un control determinante sobre su lateralización, y al ser lesionado parcialmente, altera ligeramente su conducta, manifestando una tendencia hacia la alternancia.

El efecto de la lesión del núcleo supraquiasmático contralateral a la preferencia no pudo ser del todo valorado ya que la lesión contralateral se logra

de forma imprecisa en tres ratas, por lo que, las lesiones determinantes para el cambio de conducta lo dieron las lesiones ipsilaterales.

Discusión

Los resultados del presente trabajo sugieren que los núcleos supraquiasmáticos participan en la actividad locomotora lateralizada, que se expresa en una conducta preferencial de la rata Wistar al ingerir agua. Los resultados demuestran la participación de los núcleos en este fenómeno de lateralización, ya que al efectuar una lesión certera al NSQ ipsilateral se manifiesta un cambio de la conducta, lo que induce a pensar en dos posibilidades: que el acoplamiento funcional de los núcleos es afectado por la lesión y obliga al sistema rítmico circadiano a ajustarse al funcionamiento de un solo núcleo; o bien, que los núcleos supraquiasmáticos tienen la capacidad de funcionar de forma autónoma y cada uno puede ejercer por si solo la función de reloj endógeno. Esto se infiere de los trabajos de Pickard y Turek (1983), quienes han lesionado en su totalidad uno de los núcleos y a pesar de ello, las conductas rítmicas reguladas por este sistema circadiano se mantienen, lo que significa que la presencia de uno de los núcleos supraquiasmáticos es suficiente para regular la actividad rítmica locomotora e ingesta de agua en la rata.

El otro aspecto del trabajo fue valorar el papel selectivo de los NSQ derecho e izquierdo en esta conducta lateralizada, a partir de las lesiones ipsilaterales al sitio preferencial de ingestión de agua. Como se puede observar en las fotos C y D, solo lesiones totales al núcleo ipsilateral pueden demostrar que existe una relación de "dominancia" de uno de los núcleos, lo cual determinaría la lateralización en la rata. Esto podría estar confirmado con los resultados del fenómeno que observamos en ratas alternantes. Estos animales

definen una lateralidad a la izquierda al lesionar el núcleo supraquiasmático derecho, por lo que se plantea que los núcleos se acoplan en su funcionamiento, por consiguiente, al ser lesionado uno de ellos, el núcleo activo, ejerce el control y determina una conducta lateralizada.

Un fenómeno inverso se observa en dos ratas cuya lateralidad esta bien definida a la izquierda, sin embargo, al lesionar el NSQ contralateral, la rata se torna alternante. Suponemos que hay una destrucción parcial del núcleo "dominante" lo que hace que disminuya su control regulador e inicia un acoplamiento funcional entre los núcleos supraquiasmáticos.

La posible dominancia funcional del NSQ ipsilateral y el efecto de la lesión contralateral en la conducta lateralizada en la rata Wistar, valorada por la ingestión de agua, resulta una especulación ya que una de las limitantes de este trabajo es que muchas de las lesiones no son específicas al núcleo supraquiasmático, y nuestras conclusiones se basan en las pocas lesiones específicas que logramos. por lo que se necesitan resultados estadísticamente significativos para confirmar la "dominancia" del núcleo supraquiasmático ipsilateral en esta conducta lateralizada.

Conclusiones

- Los núcleos supraquiasmáticos participan en la actividad rítmica lateralizada de ingestión de agua en rata Wistar.
- La edad de la rata no influye en la determinación de esta conducta lateralizada, ya que observamos que se manifiesta desde los 20 días de nacidas.
- El sexo de la rata no influye significativamente en la elección de uno de los tres patrones de conducta preferencial en la ingesta de agua.
- La conducta de las ratas alternantes hace suponer un acoplamiento funcional de los NSQ, donde ambos influyen equitativamente sobre la conducta preferencial de la rata.
- Existe la posibilidad de que los núcleos supraquiasmáticos participen en la lateralización de ingesta de agua en la rata, a través de una posible dominancia funcional ipsilateral. Esto nos indica una posible independencia funcional entre ambos núcleos supraquiasmáticos.
- Se requiere aún valorar el efecto de la lesión contralateral del núcleo supraquiasmático en esta conducta lateralizada.

REFERENCIAS

- Alfonso, D. Santana C. & Rodriguez M. (1993), Neonatal lateralization of Behavior and brain dopaminergic asymmetry. *Brain Research Bulletin*, 32: 11-16
- Berk ML. & Finkelstein JA. (1981), Autoradiographic determination of the efferent projections of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus. *Brain Research*, 226: 1-13.
- Buijs RM. (1978). Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat: Pathways to the limbic system, medulla oblongata and spinal cord. *Cell Tiss. Res.* 192: 423-435.
- Buijs RM., Markman MM., Shinn S. & Hou YX. (1993b) SCN projections to stress activated c-Fos neurons: A light and electron microscopical study. *J. Comp. Neurol.* (in press).
- Davis FC. (1981). Ontogeny of circadian rhythms. In: Aschoff, J., ed *Handbook of behavioral neurobiology*. vol. 4. *Biological rhythms*. New York: Plenum Press: 257-274.
- Denenberg VH., Garbanati JA., Sherman GF., Yutzey DA. & Kaplan R. (1978). Infantile stimulation induces brain lateralization in rats. *Sciences*, 201: 1150-11562.

- Diamond MC., Johnson RE., Young D. & Singh SS. (1983). Age-related morphologic differences in the rat cerebral cortex and hippocampus: Male-female; right-left. *Exp. Neurol.* 81:1-13.
- Drucker-Colín, R., Aguilar-Roblero, R., García-hernández, F., Fernández-Cancino, F. & Bermúdez-Rattoni, F. (1984), Fetal suprachiasmatic nucleus transplants: Diurnal rhythm recovery of lesioned rats. *Brain Res.* 311:353-357.
- Fuchs JL. & Moore RY. (1980). Development of circadian rhythmicity and light responsiveness in the rat suprachiasmatic nucleus: A study using the 2-deoxy(1-14C) glucose method. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77: 1204-1208.
- Guldner FH. (1976). Synaptology of the rat suprachiasmatic nucleus. *Cell Tissue Res.* 165: 509-544.
- Hálasz A. & Pupp L. (1965). Hormone secretion of the anterior pituitary gland after physical interruption of all nervous pathways to the hypophysiotrophic area. *Endocrinology* 77: 553-562.
- Hendrickson AE., Wagoner N., & Cowan WM. (1972). An autoradiographic and electron microscopic study of retino-hypothalamic connections. *Z. Zellforsch.* 135: 1-26.

- Inouye ST. & Kawamura H. (1979). Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc nat. Acad. USA*, 76:5962 - 5966.
- Inouye ST. & Kawamura H. (1982). Characteristic of a circadian pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *J. Comp. Physiol*, 146: 153-160.
- Kalsbeek A.; Teclemariam-Mesbah R. & Pévet P. (1993). Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J. Comp. Neurol*, 332: 293-314.
- Kawato M. y Suzuki R., (1980), Two coupled neural oscillator as a model of circadian pacemaker *J. Theor. Biol*, 86: 547-575.
- Kinsbourne M. (1975). The ontogeny of cerebral dominance. en D. Aaronson & R. W. Rieber (Eds), *Developmental psycholinguistics and communication disorders. Annals of the New York Academy of Sciences*, 263: 244-250.
- Kinsbourne M. (1981). The development cerebral of dominance. en S. Filskov y T. Bool (Dir), *Handbook of Clinical Neuropsychological*, New York: Wiley.
- Koing FR. & Klippel RD. (1963), *The rat Brain A. Stereotaxic Atlas of the forebrain and lower parts of the Brain Stem*.

- Lenneberg E. (1967). *Biological foundation of language*. New York: Wiley.
- McGlone, J. (1980). Sex difference in human brain asymmetry: A critical survey. *Behav. Brain Sci.* 3: 215-263.
- Moore RY. & Eichler VB. (1972), Loss of the circadian adrenal corticosterone rhythms following suprachiasmatic nucleus lesions in the rat. *Brain Res*, 42: 201-206.
- Nottebohm F. (1976). Left hypoglossal dominance in the control of canary and white-crowned sparrow song, *J. Comp. Physiol.*108: 171-192.
- Pickard GF. & Turek FW. (1982), Splitting of the circadian rhythms of activity is abolished by unilateral lesions of the suprachiasmatic nuclei. *Science* 215: 1119-1121.
- Pickard GF. & Turek FW. (1983), The suprachiasmatic Nuclei: Two Circadian Clocks. *Brain Research* 268: 201-210.
- Ross DA., Glick SD. & Meibach. (1982). Sexually dimorphic brain and behavioral asymmetries in the neonatal rat. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 78: 1958-1961.
- Rusak B., y Zucker I., (1979), Neural regulation of circadian rhythms. *Physiological Reviews*, 59:449-526.

- Satinoff E. & Prosser RA., (1988). Suprachiasmatic nuclear lesions eliminate circadian rhythms drinking and activity, but not body temperature, in male rats. *J. Biol. Rythm.* 3(1): 1-22.
- Schwartz WJ. & Gainer H. (1977). Suprachiasmatic nucleus. Use of C-labeled the oxyglucose uptake as a functional marker *Science* 187: 1089-1091.
- Sims KB., Hoffman DL., Said SI., & Zimmerman EA. (1980). Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in mouse and rat brain: An immunocytochemical study. *Brain. Res.* 186: 165-183.
- Sofroniew MV & Weindl (1978), Projections from the parvocellular vasopressin and neurophysin containing neurons of the suprachiasmatic nucleus. *Am. J. Anat.* 153: 391-430.
- Sperry (1961). Cerebral organization and behavior. *Science*, 133:1749-1757.
- Stephan FK., & Zuker I. (1972), Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad USA.* 69(6): 1583- 1586.
- Swanson LW. & Cowan WM., (1975). The efferent connections of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus. *J. Comp. Neur.* 160: 1-12.
- Van Del Pol AN., (1980), The hypothalamic suprachiasmatic nucleus of the rat intrinsic anatomy. *J.Comp. Neurol.* 191: 661-702.

Watts AG., Swanson LW., & Sanchez-Watts, (1987). The efferent projection of the suprachiasmatic nucleus: I. Studies using anterograde transport of phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) in the rat. *J. Comp. Neurol*, 258: 204-229.

Watts AG. & Swansson LW. (1987). Efferent projection of the suprachiasmatic nucleus: II. Studies using retrograde transport of fluorescent dyes and simultaneous peptide immunohistochemistry in the rat. *J. Comp. Neurol*, 258: 230-252.

Zimmerberg, B.; Reuter, JM. (1989). Sexual dimorphic behavioral and brain asymmetries in neonatal rats: Effects of prenatal alcohol exposure. *Dev. Brain Res.* 46: 281- 290.