

R. 11.891



T.D.
P/143

**ESTUDIO DE LOS COMPORTAMIENTOS INGESTIVO,
LOCOMOTOR, REACTIVO Y MURICIDA EN RATAS
CON LESION DEL NUCLEO ACCUMBENS**

Esther Pérez Lucena

A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to be "E. Pérez Lucena".

1986

Tesis Doctoral realizada en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, bajo la dirección del Profesor Diego Mir Jordano y con ayuda de la CAICYT (proyecto 1048/84)



AVDA. SANCHEZ PIJUAN, 4

TELÉFONO 87 15 46

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA
FACULTAD DE MEDICINA

SEVILLA - 9

PROF. DIEGO MIR



Don Diego Mir Jordano, Catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA:

Que Doña Esther Pérez Lucena ha realizado bajo su dirección el trabajo " Estudio de los comportamientos ingestivo, locomotor, reactivo y muricida en ratas con lesión del núcleo accumbens", que presenta para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla.

Sevilla a 5 de mayo de 1986

Diego Mir

A mis padres

I N D I C E

2.7	Comportamiento reactivo.	46
2.8	Comportamiento frente al ratón	48
2.9	Exploración neurológica	49
2.10	Intervención estereotáxica	53
2.11	Estudio morfológico	56
2.12	Estudio estadístico	58

3 RESULTADOS

3.1	Estudio morfológico de las lesiones	61
3.2	Efectos neurológicos generales	73
3.3	Peso	76
3.4	Ingesta de alimento sólido	78
3.5	Ingesta de agua.	79
3.6	Campo abierto	82
3.6.1	Deambulaci3n.	82
3.6.2	Exploraci3n	91
3.6.3	Otras pautas de comportamiento.	94
3.7	Corredor	99
3.7.1	Deambulaci3n.	99
3.7.2	Exploraci3n	105
3.7.3	Otras pautas de comportamiento.	109
3.8	Lateralizaci3n	114
3.9	Comportamiento reactivo	118
3.10	Comportamiento en la propia jaula frente al rat3n	120
3.10.1	Comportamiento muricida	120
3.10.2	Comportamiento individual.	132

3.10.3 Deambulaci3n, exploraci3n y "actividad locomotora"	140
3.10.4 Otras pautas de comportamiento	144

4 DISCUSION

4.1 Valoraci3n de las lesiones y de sus efectos neurol3gicos generales	147
4.2 Comportamiento ingestivo	150
4.3 Comportamiento locomotor.	153
4.4 Lateralizaci3n	159
4.5 Comportamiento reactivo	162
4.6 Comportamiento muricida	164

5 CONCLUSIONES	171
--------------------------	-----

6 APENDICES	180
-----------------------	-----

7 BIBLIOGRAFIA	189
--------------------------	-----

1. INTRODUCCION

1.1 ASPECTOS BASICOS DE LA NEUROBIOLOGIA DEL NUCLEO ACCUMBENS

Con la finalidad de que la investigación que se presenta pueda ser valorada en el contexto de la literatura sobre el núcleo accumbens, a continuación se procede a comentar los aspectos más relevantes de la neurobiología del mismo, campo de un gran interés como demuestra, por ejemplo, la monografía editada por Chronister y DeFrance (1981 a).

1.1.1 Evolución histórica del concepto de núcleo accumbens

Los avances en la neurobiología de los ganglios basales han venido a demostrar que el neocortico está formado por el neocortico dorsal que incluye el caudado y el putamen y por el neocortico ventral que engloba el núcleo accumbens y parte del tubérculo olfatorio (véanse Heimer y van Hoesen, 1979; Heimer, Switzer y van Hoesen, 1982). No obstante, aún hoy persiste cierta confusión no solo terminológica sino, lo que es más importante, conceptual sobre la vinculación funcional del núcleo accumbens, confusión que tiene en parte un origen histórico; por ello se hace necesario comentar brevemente la evolución histórica del concepto que los investigadores han tenido sobre esta estructura (véase Chronister y De France, 1981 b).

El término "núcleo accumbens" fue introducido por Ziehen en 1897 pero Kappers, al intentar relacionar el núcleo septum pellucidi de Meynert con el núcleo accumbens



de Ziehen, decidió en 1908 combinar los dos nombres y propuso el de "núcleo accumbens septi" por sus relaciones topográficas con el septum. No obstante, dado que sus límites anatómicos no están bien definidos, en la literatura de la primera época se encuentran, para designar la estructura objeto de nuestro estudio, las denominaciones de: núcleo accumbens de Ziehen, núcleo accumbens de Kappers, núcleo accumbens de Herrick, núcleo septum pellucidi de Meynert, núcleo paraolfatorio lateral de Johnston, etc.; denominaciones que incluían el núcleo accumbens actual pero con matices en sus límites.

Algunas de las denominaciones citadas se debieron a los distintos papeles funcionales que se le fue asignando a lo largo de los años al núcleo accumbens, pues unas veces se le consideró como estructura olfatoria, otras como neocestriada e incluso como estructura límbica. Aún hoy, en la literatura persiste una gran confusión conceptual como se puede comprobar, por ejemplo, en la monografía de la Ciba Foundation sobre ganglios basales (Ciba Foundation, 1984).

1.1.2 Morfología y neuroquímica

En todos los primates y en otros mamíferos, el neocestriado dorsal está dividido por la cápsula interna en dos zonas distintas: el núcleo caudado y el putamen. Sin embargo, en la rata, animal de experimentación utilizado, haces de fibras de la cápsula interna atraviesan el neocestriado de forma dispersa; por ello, en esta especie el

conjunto del neostriado dorsal se denomina caudado-putamen.

Por otra parte, el neostriado ventral está formado principalmente por el núcleo accumbens y parte del tubérculo olfatorio (véase Paxinos, 1985). Con la finalidad de mostrar las relaciones anatómicas de los distintos componentes del neostriado, en la Figura 1 se reproduce un diagrama, muy reducido en tamaño, del atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1982) en el que entre otras estructuras están delineados los límites del caudado-putamen, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio.

Además de las íntimas conexiones topográficas que el núcleo accumbens mantiene con el caudado-putamen dorsalmente, éste establece relaciones de vecindad con la región septal y con el tubérculo olfatorio; relaciones que son de gran importancia en el trabajo que se presenta para la valoración de los resultados de las lesiones electrolíticas efectuadas. Una vez establecidas las relaciones de vecindad del núcleo accumbens conviene analizar sus conexiones incluyendo los neurotransmisores implicados en ellas. Precisamente quizás sea el núcleo accumbens la estructura donde se haga más necesaria una aproximación conjunta morfológico-neuroquímica.

Además de las conexiones que entre sí establecen las estructuras que constituyen los ganglios basales, tanto el núcleo accumbens como el caudado-putamen reciben numerosas aferentes desde la corteza cerebral, tálamo y mesencéfalo así como desde otras estructuras.

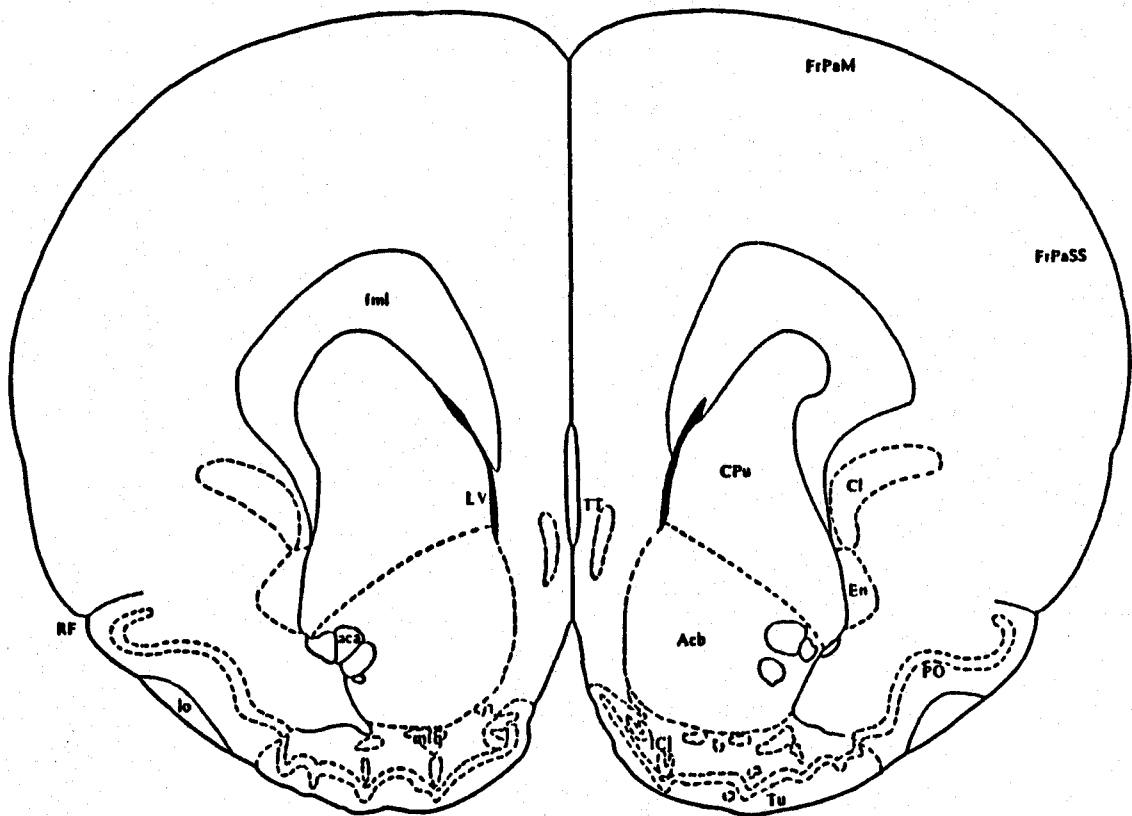


Figura 1. Diagrama tomado del atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1982)

aca comisura anterior
 Acb núcleo accumbens
 CPu caudado-putamen

LV ventrículo lateral
 mfb fascículo prosencefálico medial
 Tu tubérculo olfatorio.

El conocimiento de las conexiones del núcleo accumbens se ha desarrollado extraordinariamente durante la última década como consecuencia de la incorporación de las nuevas técnicas de investigación neuroanatómica, siendo Swanson y Cowan (1975) los primeros en realizar un estudio global de las conexiones del núcleo accumbens en la rata mientras que Powell y Leman (1976) lo hicieron en monos. Desde entonces se han realizado estudios detallados en algunas otras especies entre las que destacan el gato, principalmente por el grupo de Groenewegen (véase, por ejemplo, Groenewegen y Ruschen, 1984). Desde un principio se observó la gran diversidad de neurotransmisores/neuromoduladores en el núcleo accumbens lo que ha motivado numerosas investigaciones morfológico-neuroquímicas en la línea comenzada en ratas por Walaas y Fonnum (1979) y que se ha llevado a cabo también en otras especies incluyendo estudios postmortem en humanos (véase, por ejemplo, Kwak et al, 1984). En definitiva, el núcleo accumbens como el resto del neostriado debe ser abordado con un criterio de neuroanatomía química.

Aunque como se ha comentado, son varias las especies en las que las conexiones del núcleo accumbens han sido bien estudiadas con técnicas actuales, a continuación sólo se incluyen las referencias de los estudios más importantes realizados en ratas, animal de experimentación utilizado en este trabajo.



Conexiones aferentes.- Entre las aferencias que recibe el núcleo accumbens destacan, al igual que ocurre en el resto del neocortado, aquellas que se originan en la corteza cerebral. No obstante, debe señalarse que existen profundas diferencias en cuanto a las zonas corticales que proyectan al núcleo accumbens comparadas con las que lo hacen al caudado-putamen (Domesick, 1981).

Las proyecciones corticales al núcleo accumbens se originan principalmente, aunque no de forma única, en la formación hipocámpica, hecho ya demostrado por Swanson y Cowan (1975) pero estudiado con más detalle por Kelley y Domesick (1982) quienes mostraron su origen en el subículo, prosubiculo y, en menor cuantía, en la zona CA1. Además de las aferencias hipocámpicas citadas, el núcleo accumbens recibe proyecciones de otras zonas corticales (Krayniak, 1981). Tanto las aferencias de la allocorteza como de la neocorteza son glutamatérgicas (Walaas y Fonnun, 1979 y 1980; Walaas, 1981).

El segundo grupo de aferencias al núcleo accumbens proceden del tálamo; fueron descritas por Swanson y Cowan (1975) y bien analizadas posteriormente por Kelley y Stinus (1984) quienes demostraron su origen fundamentalmente en el núcleo parataenial, aunque también en los núcleos paraventricular, reuniens y parafascicular. Aunque se pensó que las aferencias talámicas eran colinérgicas (véase Hassler y Chung, 1976) no se ha podido establecer con seguridad el neurotransmisor liberado.

Antes de seguir analizando los distintos tipos de aferencias que recibe el núcleo accumbens hay que destacar que tanto las proyecciones de las formación hipocámpica como las del núcleo parataenial se distribuyen en la zona medial del núcleo accumbens (Figura 2), mientras que las restantes proyecciones corticales y las amigdalinas lo hacen en la zona lateral del núcleo; por el contrario, las aferencias dopaminérgicas originadas en el área tegmental ventral se distribuyen por toda la estructura. Este hecho servirá de base para establecer uno de los objetivos de la presente investigación.

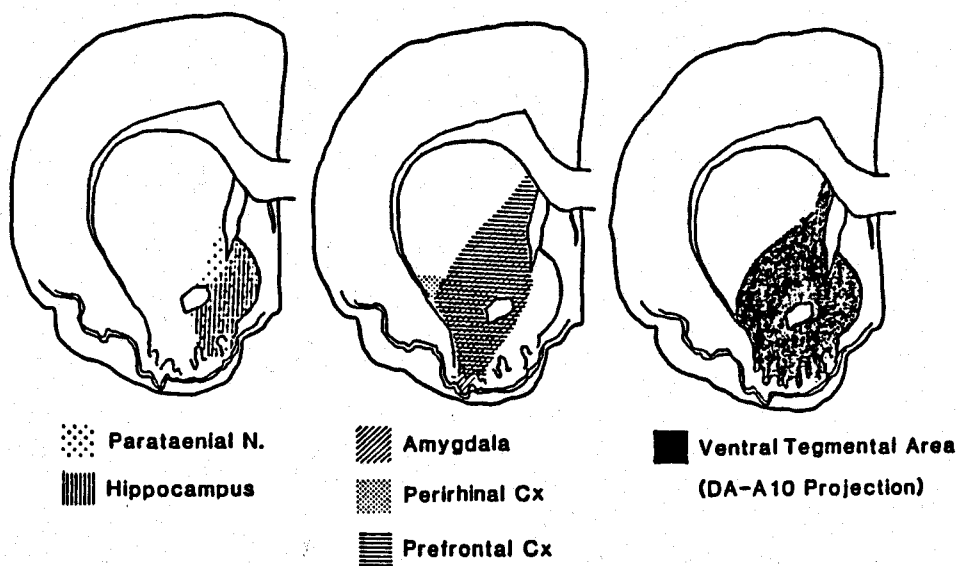


Figura 2. Diagrama de la distribución de las principales conexiones aferentes del núcleo accumbens (Tomada de Kelley y Stinus, 1984)

El tercer grupo de aferentes que recibe el núcleo accumbens se originan en el tronco del encéfalo y en ellas hay que separar, por una parte, las proyecciones desde el área tegmental ventral y zonas vecinas que conceptualmente son conexiones intrínsecas de los ganglios basales (veáanse Nauta, 1979; Ciba Foundation, 1984) y por otra las originadas en el locus coeruleus y en los núcleos del rafe.

Aunque ya Swanson y Cowan (1975) establecieron aferencias troncoencefálicas para el núcleo accumbens, éstas han recibido la máxima atención por parte de los investigadores tanto por sus implicaciones funcionales como por su posible participación en la fisiopatología de diversas entidades clínicas (véase 1.1.4 Implicaciones fisiopatológicas). De todas las conexiones del núcleo accumbens son precisamente las aferentes troncoencefálicas donde el abordaje morfológico-neuroquímico se hace más necesario.

Las más importantes aferencias troncoencefálicas del núcleo accumbens son las proyecciones dopaminérgicas. Dichas proyecciones formarían parte del sistema dopaminérgico denominado mesolímbico por Ungerstedt (1971 a) en contraposición con el clásico sistema dopaminérgico nigroestriado. Dos aspectos importantes de estas proyecciones son, primero, la localización de las neuronas que las originan y, segundo, si el neurotransmisor liberado por esta población neuronal es solo la dopamina.

Las neuronas del sistema mesolímbico que proyectan al núcleo accumbens se localizan principalmente en el área tegmental ventral (Simon, Le Moal y Galey, 1976; Nauta, Smith y Faull, 1978), aunque también se encuentran neuronas en la pars compacta de la sustancia negra y en el núcleo retrorubral (Nauta, Smith y Faull, 1978; Becktead, Domesick y Nauta, 1979; Simon, Le Moal y Calas, 1979). Las proyecciones de estas áreas son principalmente homolaterales aunque Altar et al (1983) han demostrado la existencia de algunas proyecciones cruzadas.

Respecto a la posibilidad de que estas neuronas pudiesen liberar alguna sustancia además de la dopamina Hökfelt et al (1980) demostraron que una subpoblación de estas neuronas dopaminérgicas contenían colecistocinina. Por otra parte, Baalacherif, Arluison y Tramu (1985) encontraron en el núcleo accumbens terminaciones conteniendo colecistocinina y el grupo de Voigt (véase Voigt, Wang y Westfall, 1985) confirmó que la colecistocinina modula la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Hechos que en su conjunto muestran la participación de neuropéptidos en estas proyecciones.

En cuanto a la distribución topográfica de las proyecciones dopaminérgicas en el núcleo accumbens debe señalarse que, aunque no se distribuyan de forma totalmente homogénea, lo hacen por todo el núcleo, tanto por la zona medial como por la lateral del mismo lo que contrasta con las restantes conexiones aferentes (véase Figura 2).

Las restantes aferencias troncoencefálicas alcanzan también el núcleo accumbens formando parte del fascículo prosencefálico medial ("medial forebrain bundle") y provienen del locus coeruleus (Foote, Bloom y Aston-Jones, 1983) y del núcleo dorsal del rafe (Steinbuch, 1981) siendo noradrenérgicas las primeras y serotoninérgicas las segundas. Aunque cuantitativamente no pueden compararse en importancia con las aferencias dopaminérgicas hay que destacar que por su papel modulador tienen implicaciones funcionales de gran importancia y repercusión.

Además de las aferentes ya comentadas (corticales, talámicas y troncoencefálicas) el núcleo accumbens recibe proyecciones del complejo amigdalino. Precisamente estas aferencias amigdalinas, junto con las que recibe de la formación hipocámpica, son las que parecieron justificar la denominación de "neocortical limbic" para el núcleo accumbens, denominación nada adecuada como se comentará más adelante. Aunque existían descripciones previas de proyecciones amigdalinas al núcleo accumbens, el estudio más riguroso y definitivo fue el de Kelley, Domesick y Nauta (1982) quienes demostraron el origen de éstas principalmente en los núcleos amigdalinos basolateral y basomedial y su terminación en la zona lateral del núcleo accumbens. Nuevamente hay que destacar que las proyecciones amigdalinas se solapan con las proyecciones neocorticales en la zona lateral del núcleo en contraposición con las proyecciones talámicas y allocorticales que se distribuyen solo en la zona medial.

Conexiones eferentes.- La organización de las conexiones eferentes del núcleo accumbens es similar a la del caudado-putamen por cuanto incluyen, por una parte, proyecciones a otras estructuras de los ganglios basales desde las que recibe aferentes constituyéndose así una relación recíproca y, por otra, proyecciones cuyo destino son estructuras en las que tiene lugar lo que se ha venido a denominar "organización de la salida" de los ganglios basales (véase Ciba Foundation, 1984).

El primer grupo de conexiones eferentes del núcleo accumbens engloba a las que serían homólogas a las proyecciones del caudado-putamen al globus pallidus. La existencia de estas conexiones fue puesta de manifiesto en los trabajos ya clásicos de Swanson y Cowan (1975), Conrad y Pfaff (1976) y Williams, Crossman y Slater (1977). Debe señalarse sin embargo, que resultó evidente que las llamadas proyecciones del núcleo accumbens al globus pallidus no terminaban dentro de los límites clásicos del mismo, sino que lo hacían en una zona ventral a éste que incluía entre otras estructuras la sustancia innominada.

Por ello se fueron acuñando distintos términos para denominar esta zona surgiendo términos como "región subpalidal" y el mucho más utilizado de "pallidum ventral" que es el que se empleará en el presente trabajo de investigación. La razón por la que dicho término ha prevalecido es quizás por su paralelismo a "neostriado ventral" puesto que existen concepciones funcionales

conjuntas para las citadas estructuras (véase por ejemplo, Heimer, Switzer y van Hoesen, 1982).

Las proyecciones del núcleo accumbens al pallidum ventral no solo han sido estudiadas, como se ha citado, desde un punto de vista morfológico sino también desde una perspectiva neuroquímica-funcional. Esta línea de investigación surgió cuando Jones y Mogenson (1980 a y b) demostraron no solo que estas proyecciones eran gabaérgicas sino también su participación en el comportamiento locomotor de la rata. Desde entonces no solo se ha completado el estudio anatómico y electrofisiológico de estas conexiones y su relación con las áreas hipotalámicas preóptica y lateral (véase Mogenson, Swanson y Wu, 1983), sino que se han manipulado neuroquímicamente en el contexto del comportamiento locomotor (véase Swerdlow, Swanson y Koob, 1984). Debe destacarse, pues, que la valoración de estas conexiones eferentes del núcleo accumbens tendría que realizarse como una importante "salida" morfológica y funcional de este núcleo.

El segundo importante grupo de conexiones eferentes, aquellas que establece el núcleo accumbens con la sustancia negra y el área tegmental ventral, habría que valorarlas doblemente como conexiones intrínsecas de los ganglios basales y estructuras asociadas y también, como "salida" del núcleo accumbens por las amplias relaciones que especialmente la sustancia negra establece con distintas estructuras y circuitos funcionales (véase Nauta y Domesick, 1978).

Los estudios morfológicos de las proyecciones del núcleo accumbens a la sustancia negra y al área tegmental ventral demuestran que la denominación de "conexiones recíprocas" hay que entenderla como referida a reciprocidad entre estructuras y no a nivel celular, puesto que la distribución de las proyecciones desde el núcleo accumbens a la sustancia negra y área tegmental ventral se solapan muy poco con las zonas de estas estructuras que proyectan al núcleo accumbens y no existe evidencia de reciprocidad entre neuronas de las citadas estructuras (Conrad y Pfaff, 1976; Nauta, Smith y Faull, 1978). Desde un punto de vista neuroquímico estas conexiones son gabaérgicas y también probablemente peptidérgicas (véanse Walaas y Fonnum, 1979 y Mogenson y Yim, 1981).

En resumen, aunque no se descartan posibles conexiones directas del núcleo accumbens con estructuras talámicas, límbicas y mesencefálicas (véase Heimer y van Hoesen, 1979), las principales "salidas" morfológicas y funcionales del núcleo accumbens son a través de sus proyecciones al pallidum ventral así como a la sustancia negra.

Organización intrínseca.- Dada la orientación del presente trabajo resulta de menor importancia comentar la organización intrínseca del núcleo accumbens que sus conexiones extrínsecas. No obstante, cabe señalar que los distintos tipos neuronales que constituyen el núcleo accumbens y su sinaptología han sido mejor estudiados en el gato, especialmente por el grupo de Hassler, que en la rata

(Hassler y Chung, 1976; Ahn, Hassler y Wagner, 1981).

En cuanto a la neuroquímica de las neuronas intrínsecas se admite que éstas son colinérgicas, gabaérgicas y peptidérgicas aunque hay que señalar la dificultad para estudiar las neuronas intrínsecas separadamente de las terminaciones aferentes o de las colaterales de aquellas neuronas que proyectan fuera del núcleo accumbens (véase Fonnum y Walaas, 1981; Johansson y Hökfelt, 1981).

1.1.3 Papel funcional

Más importancia que la confusión existente por la variada terminología y límites aplicados al núcleo accumbens, como se ha visto en el estudio de su evolución histórica, tiene el hecho de que se le relacionara de muy distinta forma desde una perspectiva funcional (véase Chronister y DeFrance, 1981 b). Así, inicialmente (1910-1930) se le consideró una estructura olfatoria (Johnston, Herrick) aunque hubo autores que ya entonces lo vincularon al neocórtex (Kappers, Gurdjian).

Posteriormente (1930-1960) el interés por el núcleo accumbens decayó a medida que se fue prestando más atención al sistema límbico. Es importante destacar que durante este periodo se produjo por parte de los investigadores una actitud de ir aproximando conceptualmente el núcleo accumbens al sistema límbico pero sin incorporarlo de forma inequívoca; esta relación queda reflejada incluso en la literatura actual por aquellos que consideran al núcleo



accumbens como una estructura del "estriado límbico" ó también "paralímbica" (véase Nauta y Domesick, 1984).

En la década de los años sesenta se pudieron perfilar mejor algunos aspectos de esta estructura. Hechos cruciales fueron, por un lado, el establecimiento del mapa monoaminérgico cerebral mediante técnicas histoquímicas y, por otra, que las grandes innovaciones de la psicofarmacología durante los años cincuenta motivaron un rápido desarrollo de la investigación psicofarmacológica que, junto con el acelerado crecimiento de la neuroquímica, tuvo como consecuencia la propuesta de hipótesis biológicas diversas para algunas enfermedades mentales.

En 1971 se introdujo el término "sistema mesolímbico" para designar el sistema dopaminérgico que originándose en el área tegmental ventral proyectaba de forma muy destacada al núcleo accumbens y también a otras estructuras (Ungerstedt, 1971 a); la designación del conjunto de las proyecciones del área tegmental ventral como "sistema" derivó del uso de "sistema nigroestriado" para designar las proyecciones de la sustancia negra al neostriado clásico, caudado y putamen. No obstante, hay que señalar que la denominación de mesolímbico implica una clara intención de contraponer este sistema (origen medial y destino límbico) al sistema nigroestriado, de lo que se deduce en los autores una clara conceptualización del núcleo accumbens como estructura límbica, pero con la peculiar consecuencia de que los investigadores fueron aproximando el núcleo accumbens al sistema límbico sin incorporarlo de forma

inequívoca (véase la parte titulada "Organization of the limbic system" en Doane y Livingston, 1986).

La situación creada queda reflejada, incluso en la literatura actual, por aquellos que consideran el núcleo accumbens como una estructura del estriado límbico o paralímbica. Es decir, que hay investigadores que consideran como sinónimos, por una parte: caudado-putamen / neoestriado clásico / neoestriado dorsal / neoestriado no límbico; y por otra : núcleo accumbens y tubérculo olfatorio / neoestriado ventral / neoestriado límbico.

Lo sorprendente es que la terminología arriba citada sea incluso utilizada por autores como Nauta y Domesick que se refieren al caudado-putamen como neoestriado no límbico (Nauta y Domesick, 1984), cuando previamente el mismo equipo había demostrado proyecciones del complejo amigdalino, estructura del sistema límbico, al caudado-putamen (Kelley, Domesick y Nauta, 1982). Por la misma razón hay que rechazar la utilización de neoestriado con aferencias límbicas en contraposición a neoestriado sin aferencias límbicas.

En conclusión, parece que el planteamiento correcto sería algo tan simple como considerar al núcleo accumbens como una estructura del neoestriado con funciones en el comportamiento; para ello no hay necesidad de incluirlo en el sistema límbico, pues es bien sabido, aunque muchas veces se olvida, que el caudado y putamen también participan en muchos tipos de comportamientos no simplemente motores (véase Divac y Oberg, 1979).

Hay que admitir, no obstante, que la evidencia acumulada parece indicar que, de las distintas estructuras que constituyen el neocórtex, es el núcleo accumbens el que tiene mayor implicación en el comportamiento; tanto es así, que se ha propuesto que el núcleo accumbens constituye una encrucijada funcional entre el sistema límbico y los ganglios basales (Mogenson, Jones y Yim, 1980; Mogenson y Yim, 1981; véase también por su carácter informal, la discusión general 1 en Ciba Foundation, 1984).

De lo que antecede se deduce la importancia que puede tener toda aportación que venga a clarificar la participación psicofisiológica del núcleo accumbens. Sin embargo, sorprende el escaso número de trabajos con esta finalidad si se compara, por ejemplo, con el número de publicaciones que abordan el núcleo accumbens desde una perspectiva neuroquímica; aunque sea perfectamente explicable tal situación por las posibles aplicaciones de la investigación neuroquímica psicofarmacológica, hay que admitir que no favorece un conocimiento multidisciplinario, integral y equilibrado del núcleo accumbens.

1.1.4 Implicaciones fisiopatológicas.

Antes de proceder a comentar las posibles implicaciones fisiopatológicas del núcleo accumbens en distintas entidades clínicas (esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, etc.) conviene realizar una valoración general y conceptual de lo que puede significar su participación en

esos procesos patológicos. Esta clarificación conceptual se hace necesaria por el frecuente reduccionismo que se observa en la literatura sobre estos temas.

Cuando se afirma que el núcleo accumbens se relaciona con una determinada enfermedad, una primera cuestión es si la implicación del núcleo accumbens explica totalmente la fisiopatología del cuadro o si, por el contrario, éste participa solo en algunos aspectos del mismo, como pueden ser la presentación de ciertas alteraciones motoras o neuropsicológicas. La cuidadosa revisión de la literatura y su valoración crítica permite afirmar que la postura correcta es considerar que la afectación del núcleo accumbens puede ser responsable de parte de la sintomatología observada o participar en los mecanismos de acción de algunos de los fármacos utilizados, pero no el que sea el único responsable de ninguno de los cuadros con los que se relaciona.

Un segundo aspecto a considerar es la actitud frente a las distintas teorías neuroquímicas propuestas para algunos de los cuadros. También en este caso, aunque cada vez con menor frecuencia, se observa un cierto simplismo en la literatura, por ejemplo, teoría dopaminérgica frente a teoría noradrenérgica de la esquizofrenia. No parece que ningún cuadro pueda obedecer a la alteración única y exclusiva de un solo neurotransmisor/neuromodulador. Debe recordarse que los neurotransmisores, en el sentido estricto de modificar directamente la excitabilidad de las neuronas postsinápticas por desplazamiento del potencial de

membrana de las mismas, son poco numerosos en el sistema nervioso central de los mamíferos: glutamato, aspartato, GABA, glicina y quizás acetilcolina en alguna localización.

En consecuencia, dado el carácter de neuromoduladores de los sistemas aminérgicos, la frecuente existencia de neuropéptidos en los mismos y, por último, las estrechas interacciones entre ellos, resulta difícil admitir que se pueda presentar alguna alteración que afecte exclusivamente a un determinado sistema. Por tanto, todos los cuadros con base neuroquímica deben considerarse como debidos, en todo caso, a alteraciones múltiples y no únicas.

El tercer aspecto que hay que tener presente al valorar la información neuroquímica en relación con posibles bases fisiopatológicas, es si las alteraciones neuroquímicas detectadas son responsables, al menos en parte, del cuadro clínico o, por el contrario, son mera consecuencia de la acción de los fármacos empleados en su tratamiento.

En resumen, los comentarios que anteceden no tratan sino de establecer la cautela con que se deben abordar las implicaciones fisiopatológicas no solo del núcleo accumbens sino de cualquier otra estructura cerebral.

Esquizofrenia, acción antipsicótica de los neurolepticos y discinesia tardía..- La posible implicación del núcleo accumbens en la esquizofrenia hay que valorarla en el contexto de las distintas teorías neuroquímicas de la misma; teorías que por su diversidad y abundante literatura

no pueden ser objeto de una revisión detallada (veáanse Wynne, Cromwell y Matthysse, 1978; Cervera y Gurpegui, 1981; Kaiya, 1982).

Corresponde a Stevens la primera indicación explícita de que el núcleo accumbens podría estar vinculado a la fisiopatología de la esquizofrenia, vinculación estrechamente ligada a la teoría dopaminérgica de la misma y a la consolidación conceptual y experimental del sistema dopaminérgico mesolímbico al que se quiso hacer responsable de la fisiopatología de éste cuadro.

Posteriormente, los vaivenes de las distintas teorías neuroquímicas de la esquizofrenia han ido recortando el papel del sistema mesolímbico (veánsen Stevens en 1979 y 1983). No obstante, el interés por vincular el sistema mesolímbico con la esquizofrenia dio como resultado que surgiesen dos aspectos neuroquímicos del núcleo accumbens que siguen interesando.

El primero de ellos fue el estudio neuroquímico postmortem del núcleo accumbens en esquizofrénicos, lo que permitió ir perfilando las alteraciones que se presentan en esta estructura como consecuencia de esta enfermedad. Estos estudios no se han limitado a diversos aspectos relacionados con la dopamina (receptores, adenilato-ciclasa, etc.) sino que también han incluido otros relativos a la noradrenalina, GABA y diversos péptidos (véase Memo, Kleinman y Hanbauer, 1983). Debe tenerse presente la importancia que en la actualidad se asigna también a la noradrenalina en estos procesos

(Hornykiewicz, 1982; Iversen, Reynolds y Snyder, 1983).

El segundo aspecto de creciente interés, pues motivó incluso la búsqueda de nuevos antipsicóticos, fue el reconocimiento de la importancia que el núcleo accumbens tiene en la acción de los neurolepticos (veáanse Baldessarini, 1980; Coyle y Enna, 1983). Como consecuencia de los numerosos trabajos en este campo se derivaron extraordinarios avances en el conocimiento de la fisiopatología de la discinesia tardía, haciéndose aparente que no resultaba válida como explicación para la misma sólo las alteraciones de las vías dopaminérgicas sino que están también implicados neurotransmisores como el GABA (Gunné, Häggström y Sjöquist, 1984; Fibiger y Lloyd, 1984) y neuropéptidos como la neurotensina (Uhl y Kuhar, 1984).

Como conclusión se puede afirmar que los intentos de vincular el núcleo accumbens con la esquizofrenia si no han dado como resultado el "resolver" la fisiopatología de este cuadro han permitido, por una parte, incrementar extraordinariamente el conocimiento neuroquímico del núcleo accumbens y por otra, establecer que las alteraciones del mismo pueden explicar algunos de los síntomas motores y neuropsicológicos de esta enfermedad (véase Mathysse, 1981).

Enfermedad de Parkinson.— La relación del núcleo accumbens con la enfermedad de Parkinson plantea el interesante problema de si algunos de los síntomas de este cuadro se deben a la alteración de ésta estructura. En este sentido se han realizado diversos estudios neuroquímicos postmortem

en los que se ha podido detectar que las alteraciones de la noradrenalina fueron más evidentes en el núcleo accumbens que en el putamen o en el caudado mientras que se observó lo contrario respecto a la dopamina (Golstein, Lieberman y Pearson, 1982); también han sido estudiados diversos péptidos, especialmente la colecistocinina (Agid y Javoy-Agid, 1985). Los síntomas del cuadro parkinsoniano que se han vinculado a las alteraciones neuroquímicas observadas en el núcleo accumbens son fundamentalmente la dificultad para iniciar los movimientos así como el conjunto de las alteraciones neuropsicológicas que se observan en esta enfermedad (véase Discusión general 1, en Ciba Foundation, 1984).

No se puede dar por finalizado este apartado sin señalar que los grandes avances que están teniendo lugar en el conocimiento de la enfermedad de Parkinson están repercutiendo en una mejor comprensión de las vías dopaminérgicas que proyectan al núcleo accumbens. Esto es así porque se ha hecho posible la disociación experimental de los sistemas dopaminérgicos nigroestriados y mesolímbico. Aunque en un principio parecía que la utilización de los ratones mutantes "weaver", que presentan profundas alteraciones en el sistema nigroestriado pero no en el mesolímbico, podría ser un buen modelo no solo para la enfermedad de Parkinson sino para disociar ambos sistemas (Roffler-Tarlov y Graybiel, 1984), el accidental descubrimiento de que la metil-fenil-tetrahidropirina (MPTP) destruía selectivamente el sistema nigroestriado ha

proporcionado un modelo, aunque discutible, que ha motivado un nuevo auge en la investigación no solo de esta enfermedad y los síndromes parkinsonianos, sino también, de rechazo, del sistema mesolímbico y del núcleo accumbens como importante terminación del mismo (véase la parte tercera en Fahn et al, 1986).

Autoadministración de drogas.— Un área de la neuroquímica del núcleo accumbens que está recibiendo creciente atención por parte de los investigadores es la relacionada con la autoadministración de drogas mediante su inyección directamente en el núcleo accumbens o el estudio de como la manipulación neuroquímica del núcleo accumbens afecta a la autoadministración de drogas por vía parenteral. Los trabajos en este campo tienen como justificación y finalidad última dilucidar las bases neurobiológicas de la drogodependencia. Por ello no debe sorprender que se hayan entrenado animales para que se autoinyecten en el núcleo accumbens : anfetaminas (Hoebel, Hernández y McLean, 1982), morfina (Olds, 1982; Smith et al, 1985), heroína (Singer y Wallace, 1984; Vaccarino, Bloom y Koob, 1985), cocaína (Pettit, Ettemberg y Bloom, 1984; Zito, Vickers y Roberts, 1985), nicotina (Singer, Wallace y Hall, 1982), etc. La utilización de anfetaminas y morfina en este grupo de trabajos es distinta a la administración de estas sustancias no en el contexto de la autoadministración sino con la finalidad de producir un modelo animal con una actividad locomotora alterada.



Otros procesos.- Aunque el mayor interés fisiopatológico del núcleo accumbens pueda estar ligado a la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y autoadministración de drogas, hay otros procesos en los que se han detectado alteraciones en el núcleo accumbens. Así, por ejemplo, en el corea de Huntington, aunque las alteraciones morfológicas neuronales en el núcleo accumbens no sean preponderantes comparadas con las que se observan en otras estructuras, se han descrito invaginaciones de la membrana nuclear, mientras que desde un punto de vista neuroquímico lo más destacado fue un incremento significativo de somatostatina. Estas modificaciones han hecho pensar que tal vez el núcleo accumbens sea el responsable de las alteraciones neuropsicológicas que presentan estos pacientes (véanse Bots y Bruyn, 1981; Beal et al, 1984).

Hay estudios aislados sobre la posible relación del núcleo accumbens con cuadros que presentan alteraciones en la actividad motora como son la depresión, la hiperactividad infantil, etc. (véase Willner, 1983).

Por último, no debe extrañar que con el creciente actual interés neurobiológico en la enfermedad de Alzheimer y en sus bases fisiopatológicas, haya estudios en los que se vinculen aferentes al núcleo accumbens o zonas de proyección eferente del mismo (sustancia innominada por ejemplo) con algunos aspectos de este proceso (véase la parte cuarta en Rose, 1985).

1.2 OBJETIVOS

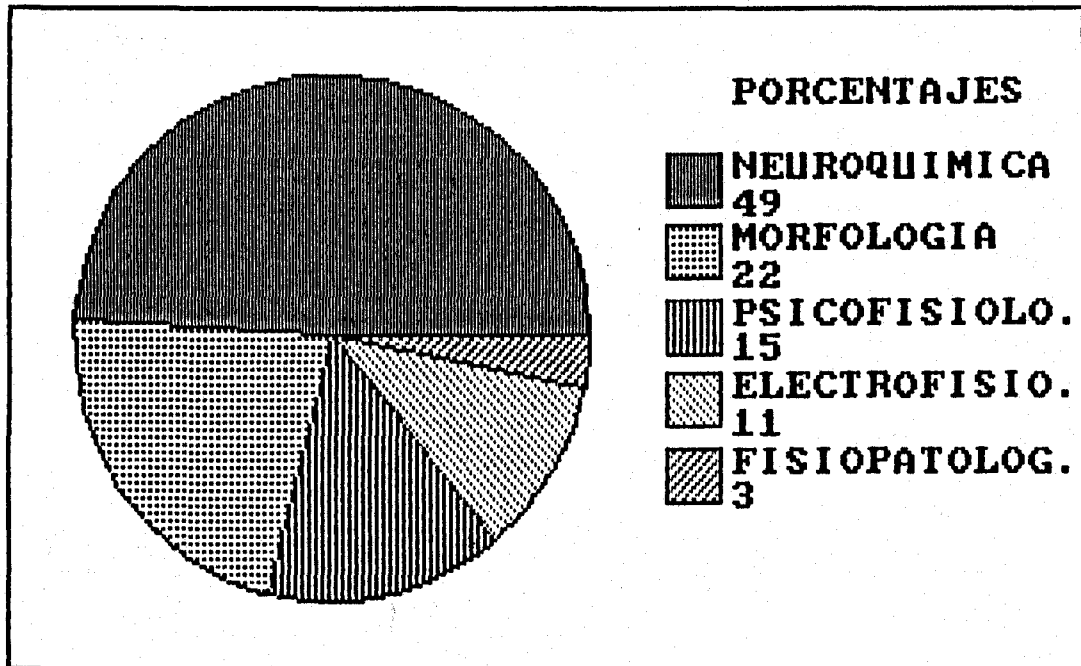
Para delimitar la finalidad de la presente investigación se comenzará por presentar el objetivo general de la misma y a continuación sus objetivos concretos.

1.2.1 Objetivo general

Como se ha expuesto en los apartados anteriores, el núcleo accumbens ha sido estudiado desde muy diversos puntos de vista, no obstante, si se realiza una cuantificación de los trabajos publicados sobre el mismo para un conocimiento multidisciplinario e integral del núcleo accumbens. El mayor sesgo proviene de la gran atención que esta estructura ha recibido desde una perspectiva neuroquímica, lo que resulta explicable por las posibles aplicaciones de este tipo de investigaciones en psicofarmacología.

Como demostración de lo anteriormente afirmado, en la Figura 3 se recoge gráficamente la distribución en porcentaje por áreas de investigación de los 247 trabajos sobre el núcleo accumbens disponibles en la actualidad en el laboratorio donde se ha realizado la presente investigación, clasificados según el objetivo principal de cada uno de ellos: investigación morfológica, neuroquímica, electrofisiológica, psicofisiológica y fisiopatológica.

BIBLIOGRAFIA SOBRE EL NUCLEO ACCUMBENS



NUMERO TOTAL DE TRABAJOS = 247

Figura 3. Diagrama de la distribución por áreas de investigación de los trabajos sobre el núcleo accumbens disponibles en el laboratorio donde se ha realizado la presente tesis.

En ella se puede observar como casi la mitad de los trabajos tuvieron un objetivo neuroquímico, aproximadamente la cuarta parte fué morfológico mientras que las investigaciones psicofisiológicas y electrofisiológicas fueron mucho menos frecuentes.

Debe señalarse que en los 39 trabajos sobre el núcleo accumbens considerados como investigación psicofisiológica se han estudiado solo aspectos muy concretos como la

autoestimulación eléctrica en esta estructura, la autoadministración de drogas en la misma y los efectos de su lesión sobre el comportamiento muricida.

En consecuencia, la presente investigación tuvo como objetivo general estudiar la participación del núcleo accumbens en el comportamiento de la rata, con la finalidad de incrementar el conocimiento sobre las funciones psicofisiológicas de esta estructura; funciones poco estudiadas a pesar de que el núcleo accumbens constituye una encrucijada funcional entre el sistema límbico y los ganglios basales, lo que le hace estar muy implicado en las mismas.

1.2.2 Comportamientos seleccionados

Dado que el objetivo general de este trabajo no podía ser abordado globalmente, fue necesario seleccionar de todo el repertorio conductual de los animales de experimentación aquellos comportamientos sobre los que existiesen indicaciones en la literatura de su dependencia, al menos en parte, del núcleo accumbens o se pudiese esperar ésta aunque no hubiesen sido previamente estudiados. Para la selección de los comportamientos a estudiar se tuvo en cuenta también que éstos incluyeran desde conductas dirigidas a un objetivo, como fue el comportamiento ingestivo, hasta comportamientos más complejos como el muricida. También se intentó en lo posible, seleccionar comportamientos que, al menos en algunos casos, proporcionaran información complementaria entre sí, como

por ejemplo, comportamiento locomotor y comportamiento muricida.

1.2.2.1 Comportamiento ingestivo

El estudio del comportamiento ingestivo, no en cuanto al repertorio conductual sino al resultado del mismo reflejado en la ingesta y peso de los animales, se seleccionó no porque hubiese trabajos publicados que hiciesen esperar la participación del núcleo accumbens en este comportamiento sino que dimanó de los resultados obtenidos mediante la lesión de otras estructuras.

En síntesis, el razonamiento seguido fué que si la lesión en el origen, curso y destino del sistema dopaminérgico nigroestriado produce síndromes similares al del hipotálamo lateral caracterizados por disminución en la ingesta de alimento sólido y de agua con la consecuente pérdida de peso, se podría esperar que la lesión del núcleo accumbens como principal destino del sistema dopaminérgico mesolímbico produjese algún tipo de modificaciones en el peso y/o ingesta, con más fundamento dado que se considera que el núcleo accumbens tiene una mayor participación en las funciones psicofisiológicas que, por ejemplo, el caudado-putamen.

En cualquier caso pareció importante dilucidar si la lesión del núcleo accumbens producía alguna modificación en este comportamiento puesto que sólo ha sido estudiado por otros autores de forma marginal (véase Discusión).

1.2.2.2 Comportamiento locomotor

A diferencia del comportamiento ingestivo, el estudio de la participación del núcleo accumbens en el comportamiento locomotor se seleccionó a pesar de haber sido ya objeto de investigación por otros autores (véase Discusión) por varias razones. Primera, porque los resultados sobre los efectos de las lesiones del núcleo accumbens sobre la actividad locomotora eran contradictorios en la literatura. En segundo lugar porque en todos los trabajos publicados se determinó la denominada "actividad locomotora" mediante técnicas automatizadas que no permitieron discriminar entre las distintas pautas de comportamiento que implican desplazamiento. Tercera y última, porque los estudios de la actividad locomotora se limitaron en cada caso a un solo enclave o situación.

Las razones arriba citadas no solo explican la selección de este comportamiento sino que también constituyen la base para las decisiones metodológicas adoptadas. Para evitar la confusión sobre la actividad locomotora se decidió estudiar el comportamiento mediante su observación directa utilizando un catálogo de pautas de comportamiento en el que estuviesen bien definidas las distintas pautas locomotoras relacionadas con la deambulación y con la exploración. Este planteamiento se considera de gran importancia en el contexto del estudio de la actividad locomotora.

Otra decisión metodológica que se juzga de interés es haber optado por el estudio del comportamiento locomotor en paradigmas tan distintos como el campo abierto, corredor y en la propia jaula ante la presencia de un ratón. Se adoptó esta decisión porque se pretendió estudiar la actividad locomotora en enclaves/situaciones que implicasen distinta "emocionalidad" en los animales; emocionalidad que en términos simples se podría considerar mínima en el corredor, intermedia en el campo abierto y mayor en la jaula frente a un ratón.

Por último, dado que se decidió cuantificar el comportamiento locomotor mediante observación directa, se consideró que no significaría un mayor esfuerzo sistematizar el análisis para incluir en de la lateralización en el corredor y en el campo abierto; estudio que hay que valorar dentro del creciente interés por la lateralización de las funciones cerebrales en especies como la rata (véase Discusión).

1.2.2.3 Comportamiento reactivo

Con la finalidad de poder delimitar mejor el síndrome producido por la lesión del núcleo accumbens, en la presente investigación se introdujo el análisis del comportamiento reactivo para completar el estudio de la llamada "emocionalidad". Sin entrar en precisiones conceptuales sobre lo que éste término significa, el objetivo fué obtener información en un área en la que por los datos de la literatura (véase Discusión) se podría esperar la

participación del núcleo accumbens .

Hay que tener presente que dicha emocionalidad se pensó evaluar también por el comportamiento presentado en alguno de los enclaves utilizados para valorar las modificaciones locomotoras así como por el comportamiento ante el ratón. Debe señalarse que en el presente trabajo, se utiliza el término "comportamiento reactivo" como sinónimo de lo que en la literatura aparece también como: reactividad, emocionalidad, defensa, irritabilidad, etc.

1.2.2.4 Comportamiento frente al ratón

Este comportamiento se seleccionó en primer lugar por el interés de este tema dentro de las investigaciones psicofisiológicas actuales sobre el núcleo accumbens; segundo, por que está siendo estudiada en alguno de sus aspectos mediante lesión de esta estructura por el grupo de Albert (véase la revisión de Albert y Walsh, 1984).

No obstante, el planteamiento de este trabajo fué diferente ya que mientras que ellos seleccionaron previamente los animales y se centraron en la cuantificación del resultado del comportamiento muricida, en el trabajo que se presenta se persiguió un análisis mucho más global del comportamiento; es decir, se decidió estudiar todo el comportamiento frente al ratón mediante un completo catálogo de pautas de conducta y no solo las propiamente muricidas, aunque por abreviar este haya sido el término incluido en el título. El citado planteamiento justificó que la selección del estudio del comportamiento

frente al ratón no se considere como una mera repetición de los experimentos del grupo de Albert, quienes además estuvieron más centrados en comparar los efectos sobre éste comportamiento de las lesiones en estructuras como el núcleo accumbens , septum e hipotálamo.

Por otra parte, como se exponen a continuación, otra importante diferencia es que el grupo de Albert nunca realizó distinción entre las distintas zonas del núcleo accumbens y siempre se limitaron a lesiones mediales (véase Discusión).

1.2.2.4 Distinción funcional entre las distintas zonas del núcleo accumbens

Un objetivo importante de esta investigación fué el tratar de aportar información que ayudase a clarificar las diferencias funcionales entra las distintas zonas del núcleo accumbens . Sorprende que aunque los avances morfológicos y neuroquímicos habían evidenciado que el núcleo accumbens no es una estructura homogénea, como se ha comentado ampliamente con anterioridad , y que se pueden diferenciar claramente varias zonas, no se tenga constancia de ningún trabajo que las investigue selectivamente.

Debe señalarse que como las diferencias se establecen en el sentido medial-lateral, no se puede considerar en esta línea el trabajo de Lee, Yamamoto y Ueki (1983) en el que discriminaron entre las zonas rostral y caudal no encontrando diferencias significativas entre ellas.



Este objetivo, que obligó a establecer cuatro grupos experimentales de animales, se considera quizás uno de los más relevantes del presente trabajo junto con la orientación de estudiar distintos comportamientos de forma que los resultados obtenidos respecto a uno pudiesen completar la información de los observados en los restantes.

2. MATERIAL Y METODOS

2.1 LOTES Y GRUPOS DE ANIMALES

Para la presente investigación se han utilizado un total de 81 ratas Wistar macho, de 270-300 g al comienzo de la experimentación. Fueron estudiados en lotes de nueve animales cada uno, habiéndose formado por tanto nueve lotes, denominados A, B, C, D, E, F, G, H e I respectivamente.

De los nueve animales que formaron cada uno de los lotes, se dejaron tres como controles (operados sin lesión), y los restantes fueron lesionados en la zona medial del núcleo accumbens, en la zona lateral o en la parte intermedia del mismo. A los lesionados en el área medial del núcleo accumbens se les denomina en este trabajo "mediales", a los lesionados en la zona lateral, "laterales" y a los lesionados en la zona central, "intermedios".

La formación de los lotes se realizó eligiendo nueve machos de las camadas de 10 semanas de edad que hubiera en el animalario de la Facultad en el momento de comienzo de la experimentación; hasta el momento de la formación de los lotes los animales se criaron en jaulas colectivas y, tras el destete, se alimentaron ad libitum con pienso Sandermus. Una vez constituido cada lote, éste se pasó al laboratorio, donde permanecieron durante toda la experimentación.

2.2 MANTENIMIENTO DE LOS ANIMALES DURANTE LA EXPERIMENTACION.

La experimentación se realizó en un laboratorio independiente de 20 m², con temperatura regulada de tal forma que la oscilación máxima a lo largo del año no superó 2° C (22 ±1° C) e iluminado artificialmente mediante temporizador con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas (luz de 8 a 20 h y oscuridad de 20 a 8 h); este ciclo se obtuvo por medio de un reloj interruptor programable Dinuy 443. La regulación de la temperatura se realizó por medio de un acondicionador de aire para frío y calor, regulado no por su termostato incorporado, sino por un interruptor termostático Penn situado en la zona de las jaulas, fijado a 22 ° C. El control de la temperatura se realizó anotando las lecturas obtenidas de un termómetro de máxima y mínima.

Los animales se alojaron individualmente en jaulas metálicas de 40 x 30 x 20 cm con bandeja inferior de plástico y puerta de acceso situada en la pared frontal; el laboratorio cuenta con 18 jaulas alineadas en 2 poyatas, cada una con nueve, de tal forma que un animal dado siempre estuvo alojado en idéntica relación con respecto a los restantes componentes del lote. La posición de los grupos de animales fue distinta en cada lote; así, unas veces los controles ocuparon las jaulas centrales, estando situados los mediales e intermedios a la izquierda y los laterales a

la derecha y otras veces uno de los grupos lesionados ocuparon las jaulas centrales quedando en las laterales los controles y los otros lesionados.

Durante toda la experimentación se alimentaron ad libitum con pienso Sandermus prensado, situado en un comedero metálico tipo tolva incorporado a la jaula junto a su pared posterior y de agua mantenida en un bebedero de cristal de 300 ml con tapón de goma y tubo de acero, disponible en la mitad central del techo. Tanto el comedero como el bebedero se procuraron tener siempre lo más llenos posibles para facilitar su toma y, en el caso del bebedero, para evitar que una excesiva cámara de aire produjera goteos.

La evolución general de los animales se controló mediante la cuantificación, tres veces por semana en una balanza Zenith modelo S3, de su peso y de los alimentos ingeridos y también mediante la observación del aspecto externo del animal (pelaje, mucosas, etc.) y de su comportamiento en los distintos enclaves.

2.3 DISEÑO GENERAL DE LA EXPERIMENTACION

El diseño experimental determinó la utilización de cada lote de animales durante cinco semanas. Tras una semana de adaptación al laboratorio, se comenzó el estudio preoperatorio en la segunda semana; éste incluyó todos los procedimientos experimentales que se describen a continuación: una observación de cinco minutos en campo abierto, una observación de cinco minutos en corredor, una observación de diez minutos en la propia jaula del animal frente a un ratón, exploración neurológica y pruebas de reactividad; cada observación se hizo en un día distinto de la semana, de 10 a 12 de la mañana, tras la limpieza del laboratorio y reposición de alimento y agua.

Al finalizar el estudio preoperatorio, ya en la tercera semana, todos los animales fueron intervenidos estereotáxicamente; el resto de los días de esa semana se dedicaron a recuperación y al final se hizo una primera exploración neurológica postoperatoria para evaluar las posibles secuelas producidas por la intervención.

Durante la cuarta y quinta semana se volvieron a repetir todos los procedimientos experimentales de la segunda. Los animales se sacrificaron al terminar la quinta semana, para realizar el estudio morfológico.

2.4 CATALOGO DE PAUTAS DE COMPORTAMIENTO

A continuación, antes de pasar a describir los distintos procedimientos experimentales, se procede a exponer el método que se utilizó para estudiar el comportamiento. El estudio del comportamiento se apoyó en la observación directa de los animales en diferentes situaciones bien definidas y en la descomposición de su conducta en pautas de comportamiento. Las pautas fueron cuidadosamente seleccionadas de modo que cubrieran todo el repertorio conductual y que en cualquier momento, al observar al animal, se le pudiera asignar una de esas pautas de conducta. Las pautas observadas en los experimentos fueron anotadas en hojas de protocolo que constituyeron el material que se analizó mediante ordenador.

El catálogo de pautas de comportamiento utilizado (Tabla I) comprendió todas aquellas que se observaron en el comportamiento espontáneo de las ratas, antes y después de las lesiones; incluyó, por tanto, pautas individuales estáticas, individuales dinámicas, sociales no agonísticas y sociales agonísticas.

TABLA I

CATALOGO DE PAUTAS DE COMPORTAMIENTO

1. Inmóvil relajada
2. Inmóvil alerta, rígidamente inmóvil
3. Inmóvil alerta con olfateo y/o masticación
4. Inmóvil con movimientos laterales de cabeza
5. Inmóvil con amplios movimientos de cabeza
6. Sacudidas corporales
7. Contracciones corporales
8. Limpieza de cara y/o cuerpo
9. Limpieza de heridas
10. Exploración a cuatro patas sin deambulación
11. Exploración a dos patas apoyando patas delanteras
12. Exploración a dos patas sin apoyar patas delanteras
13. Exploración con deambulación
14. Deambulación sin exploración
15. Deambulación incoordinada
16. Rotación
17. Esterotipias
18. Morder o lamer la jaula o el enclave
19. Orinar
20. Defecar
21. Manipulación de bolos fecales
22. Comer
23. Beber
24. Olfateo del ratón
25. Olfateo de los genitales del ratón
26. Seguimiento del ratón
27. Pasar sobre el ratón
28. Actitud defensiva sobre cuatro patas
29. Actitud defensiva sobre dos patas
30. Limpieza del ratón
31. Limpieza del cuello del ratón
32. Ataque al ratón
33. Morder al ratón
34. Morder y arrastrar al ratón
35. Comer al ratón

En el comportamiento de la rata en su propia jaula frente al ratón se pudieron observar las 35 pautas, mientras que en el campo abierto y en el corredor obviamente solo se pudieron presentar las 23 primeras.

Dado que el objetivo de nuestra experimentación fue estudiar los efectos sobre el comportamiento de la lesión del núcleo accumbens, se establecieron varios paradigmas experimentales que incluyeron comportamientos relacionados con los sistemas motores y límbicos. Los comportamientos seleccionados para sus estudio fueron los que se describen en los apartados siguientes.

2.5 COMPORTAMIENTO INGESTIVO

Al formar los lotes se procuró siempre que todos los animales tuvieran un peso inicial lo más homogéneo posible. La cuantificación de la ingesta de sólidos se realizó tres veces por semana; tras haber pesado al comienzo la cantidad de alimento colocado en el comedero, en el momento de la medición se pesó lo que quedaba en él y también la cantidad de alimento que estaba en la bandeja en forma de residuos.

La cantidad resultante (desalojada del comedero menos los residuos) fue lo ingerido por el animal. Del dato así obtenido se calculó la media diaria referida al peso del animal; los datos de ingesta de sólido se refirieron a miligramos consumidos por 100 g de peso de los animales en 24 horas.



De modo similar se realizó la cuantificación de la ingesta de agua. Este dato se recogió siempre a la vez que el relativo a la ingesta del sólido. Se procedió pesando tres veces a la semana el bebedero con sumo cuidado para que no se produjeran goteos innecesarios. Se hizo con esa frecuencia para evitar que se formaran cámaras de aire grandes. También se tuvo en cuenta que siempre estuvieran bien expeditos los conductos metálicos, de forma que no tuvieran dificultades para beber. El líquido utilizado fue siempre agua, sin ningún aditivo y a la temperatura ambiental. La ingesta de agua se refirió a microlitros consumidos por 100 g de peso de los animales en 24 horas.

2.6 COMPORTAMIENTO LOCOMOTOR

Para el estudio de este comportamiento se utilizaron todas las observaciones recogidas durante la experimentación, no solo las realizadas en el campo abierto y en el corredor, sino también aquellas que se llevaron a cabo en la jaula del animal y al realizar las exploraciones neurológicas; sin embargo, los datos recogidos en los distintos enclaves se presentan separadamente en Resultados.

Observación en campo abierto.— Esta observación se realizó el primer día de la semana durante todas las semanas de experimentación, estando cada animal cinco minutos en el enclave. El enclave para la observación en campo abierto localizado en el laboratorio donde se alojaron los

animales, fué construído de madera forrada blanca, suelo de 100 x 100 cm con paredes de 40 cm de altura y se iluminó con una lámpara de 60 w situada a 80 cm sobre el centro del mismo; el suelo se dividió en dieciséis cuadrados: doce externos y cuatro internos.

A lo largo de la experimentación con cada lote se llevó siempre un orden distinto de los animales. Tras coger cada animal se procedió en primer lugar a pesarlo procurando siempre hacerlo de manera que no supusiese un sobresalto excesivo. Al inicio de las sesiones se colocó una L fabricada del mismo material que el enclave, en la esquina donde se situaría el animal para el comienzo de la observación; es decir, que las paredes del enclave y la L removible determinaron un espacio cerrado de 25 x 25 cm de lado y abierto por arriba. Una vez colocado el animal en este espacio se esperó 30 s y se retiró la L dando comienzo a la sesión cronometrada.

La recogida de los datos, para lo que se utilizaron hojas de protocolo como la que se incluye en Apéndices, se realizó en bloques de 10 segundos; es decir, cada 10 s se anotó la pauta de comportamiento observada en ese espacio de tiempo. En la hoja de protocolo se recogieron: el número de cuadrados penetrados (externos, internos y totales), datos referidos a la lateralización como la dirección de la primera deambulación y de cada uno de los distintos episodios de deambulación que se presentaron, así como las pautas de comportamiento observadas y el número de bolos fecales.

Observación en corredor.- Para esta observación se introdujo en el centro del enclave anteriormente descrito para el campo abierto, un segundo enclave del mismo material de 50 x 50 cm; el conjunto originó un corredor cuadrado de 25 cm de ancho con un recorrido de 100 cm de largo en cada lado y dividido en 12 cuadrados de 25 x 25 cm.

El proceder experimental fue similar al descrito para el campo abierto, excepto en lo que se refiere a la iluminación pues en éste caso, el laboratorio se mantuvo con su luz habitual; el enclave se situó en el centro de la habitación para evitar la sombra de las paredes sobre el suelo. Para la recogida de los datos se utilizaron las mismas hojas de protocolo que en el campo abierto, inutilizando el apartado de cuadrados internos; en este caso los cuadrados penetrados fueron los cuadrados totales.

Lateralización.- El estudio de la lateralización de la actividad locomotora se hizo, como ya se ha señalado, anotando en las hojas de protocolo, la dirección que tomó el animal al comienzo de la prueba y la dirección de cada uno de los desplazamientos efectuados.

Cada desplazamiento fue definido por la deambulación de cada animal sin interrupción en una u otra dirección. Cada vez que el animal se detuvo, tanto si fue momentáneamente para cambiar de dirección, como si se detuvo presentando otras pautas, se contabilizó como la terminación de un desplazamiento y el comienzo de otro.

Para la cuantificación de la lateralización se empleó el índice utilizado por Sherman et al (1980), índice que se calcula según la siguiente fórmula:

$$L = \frac{(D-I)}{\sqrt{(D+I)}}$$

en la que el numerador corresponde al número de desplazamientos hacia la derecha (D) menos el número de desplazamientos hacia la izquierda (I) y el denominador es la raíz cuadrada del total de desplazamientos efectuados. Este índice de lateralización (L) tiene un posible rango de +2 a -2; un valor igual a 0 indica que el animal no presentó lateralización en sus desplazamientos.

2.7 COMPORTAMIENTO REACTIVO

Aunque el estudio en los distintos enclaves podría aportar información sobre la emocionalidad de los animales, se efectuaron también una serie de pruebas dirigidas a estudiar la reactividad y emocionalidad de la rata de una manera más específica.

Para ello se desarrollaron tres pruebas consistentes en anotar la reacción del animal ante la presentación de una varilla frente a su hocico, la aplicación de un chorro de aire por medio de una goma a poca distancia del lomo del animal y, por último, la reacción ante el intento de captura por parte del experimentador. Estas pruebas se realizaron en la propia jaula del animal tres veces: una antes de la intervención y una en cada una de las dos

semanas postoperatorias. Las escalas utilizadas fueron las siguientes:

- **Presentación de una varilla frente al animal**

- 0 - no responde
- 1 - se aproxima y la olfatea
- 2 - se aproxima y escapa
- 3 - la muerde intermitentemente
- 4 - la muerde y ataca

- **Aplicación de un chorro de aire al costado**

- 0 - no responde
- 1 - gira la cabeza
- 2 - escapa
- 3 - adopta actitud defensiva
- 4 - ataca

- **Reacción ante la captura**

- 0 - no se resiste
- 1 - ofrece ligera resistencia pero se captura con facilidad
- 2 - adopta actitud defensiva
- 3 - ataca
- 4 - ataca, vocaliza y ofrece violenta resistencia

Para la valoración del comportamiento reactivo-emocional de cada animal se sumaron los valores numéricos que le fueron asignados en las tres pruebas anteriormente descritas; de ésta forma se obtuvo un índice de reactividad para cada animal cuyo valor pudo ir desde 0 (cero en las tres pruebas) a 12 (cuatro en cada una de las pruebas). A partir de los índices de reactividad individuales se calcularon los correspondientes a cada grupo y sesión experimental que son los que se incluyen en Resultados.

2.8 COMPORTAMIENTO FRENTE AL RATON

Para el estudio de este comportamiento el paradigma experimental consistió en la presentación en la propia jaula de la rata de un ratón albino macho de 35-40 g de peso. El ratón se introdujo abriendo la jaula en el momento de comenzar cada sesión experimental. Durante los diez minutos que comprendió cada prueba se anotaron en la hoja de protocolo correspondiente (véase Apendices) todas las pautas de comportamiento de la rata, en bloques de 20 segundos, tanto las individuales como las sociales o las agonísticas si se producían, tal como aparecen en la Tabla I.

Nunca se utilizó un mismo ratón para dos pruebas distintas, ni siquiera en el caso de que no hubiera existido interacción con la rata .

Se procuró evitar las posibles influencias ambientales facilitadoras del comportamiento agresivo señaladas por Eisenstein y Terwilliger (1984) haciendo la prueba a los animales que no estuvieran junto a la jaula del último que se realizó. Del mismo modo, para la uniformidad de las sesiones, el experimentador siempre fue el mismo, sentado a idéntica distancia y sin que hubiera en el laboratorio ruidos o circunstancias distintas a las habituales.

Tanto si se produjo conducta muricida como si no, la observación se mantuvo los diez minutos previstos tras los cuales el ratón fue sacado de la jaula. Si el ratón fue atacado durante la sesión se contabilizó el número de mordeduras recibidas, anotando la localización de las mismas y cuantificándose también el peso de ratón que había sido comido por la rata.

2.9 EXPLORACION NEUROLOGICA

Esta exploración se incluyó en el plan experimental para ayudar a evaluar los posibles efectos neurológicos generales inmediatos o duraderos de las lesiones electrolíticas del núcleo accumbens; a pesar de que la exploración neurológica en animales solo se puede basar en la observación de la conducta o en pruebas simples, proporciona información sobre los distintos niveles del sistema nervioso.

La selección de las pruebas neurológicas utilizadas se realizó sobre la base de las recogidas en la literatura (Bures, Buresová y Huston, 1976) y de la experiencia adquirida previamente en el laboratorio donde se realizó este trabajo (Rivera y Mir, 1982 a y b, 1983). Estas pruebas se hicieron de tal forma que fueran parte de la manipulación usual de los animales, sin incluir ninguna que motivara escape, vocalización o ataque por su posible efecto perturbador. Se hizo igual con todos los animales de todos los grupos para que la manipulación, que es una variable importante, fuera la misma. Las pruebas se basaron en la observación de determinadas conductas o en desencadenar distintos reflejos o respuestas ante ciertos estímulos o situaciones. Sus características se describen a continuación.

- **Reflejo de prensión.**- Manteniendo la rata suspendida se aproxima una varilla metálica de 2 mm de diámetro hasta tocar ligeramente la palma de una extremidad lo que provoca la flexión de los dedos alrededor de la varilla, aumentando la fuerza de la prensión al tratar de retirarla.

- **Enderezamiento del cuerpo.**- Al colocar la rata boca arriba sobre la poyata, el animal se vuelve inmediatamente a poner sobre cuatro patas.

- **Reacción de posición por contacto de las extremidades.**- Al acercar horizontalmente la rata al borde de la poyata y tocar las patas delanteras el mismo, el animal coloca las patas sobre la superficie de la poyata.

- **Reacción de posición por contacto mandibular.**- Al bajar la rata suspendida horizontalmente y tocar la mandíbula inferior el borde de la poyata, el animal coloca las patas sobre la superficie de la misma.

- **Reacción de posición por pérdida de apoyo en una extremidad.**- Al desplazar la rata sobre la superficie de la poyata hasta que una extremidad pierde apoyo, el animal la vuelve inmediatamente a la superficie.

- **Reacción de posición por contacto de las vibrisas.**- Al desplazar hacia abajo la rata, suspendida por la cola; y tocar las vibrisas el borde de la poyata, el animal levanta la cabeza y extiende las extremidades superiores hacia la superficie.

- **Reacción de posición de origen visual.**- Al desplazar hacia abajo la rata, suspendida por la cola, pero de tal forma que al descender su dorso queda a unos 5 cm por fuera del borde; al llegar la cabeza al nivel de la poyata, el animal gira, levanta la cabeza y extiende las extremidades anteriores hacia la superficie.

- **Equilibrio sobre plano inclinado.**- Colocado el animal sobre una plataforma de madera de 30 x 30 cm, al mover ésta para que el animal quede longitudinalmente inclinado con la cabeza hacia abajo, al llegar a unos 30° la rata gira hasta colocarse con la cabeza hacia el lado más alto.

- **Equilibrio sobre barra fija.**- Colocado el animal sobre una barra de madera de 2 cm de diámetro y 30 cm de longitud, suspendida horizontalmente, el animal permanece sin caer al menos dos minutos.

- Equilibrio sobre barra girando.- Igual a la anterior, solo que al girar la barra a una revolución cada 10 segundos, el animal permanece sin caer al menos durante una vuelta completa.

- Respuesta de sobresalto ante un estímulo auditivo.- Estando el animal relajado o alerta y atento, al dar una palmada, extiende las extremidades posteriores, flexiona las anteriores, arquea el cuerpo, cierra los ojos y desplaza hacia atrás las orejas.

- Otras observaciones.- Observaciones complementarias fueron en los distintos enclaves y situaciones la forma de apoyarse y de desplazarse, las posturas adoptadas, simetrías motoras, manera de limpiarse, reacción a la captura, latencia para el inicio de los movimientos provocados, etc.; también las relacionadas con el comportamiento ingestivo, y por último, de forma no tan sistemática, el observar el aspecto de la piel, de las uñas de las extremidades, etc.

La valoración de esta exploración consistió en determinar si se presentaron normalmente las respuestas; en caso negativo o si lo hicieron de forma modificada, se identificaron las características de esa anomalía; los datos obtenidos se anotaron en la hoja de protocolo correspondiente (véase Apéndices).

2.10 INTERVENCION ESTEREOTAXICA

Las intervenciones se realizaron en una mesa tipo Palmer, mediante un aparato esterotáxico David Kopf, modelo 900 y con los accesorios DKI 920, 955, 957, 960 y 1270. El momento de la intervención, en todos los lotes, siempre fue al comienzo de la tercera semana de experimentación; en los primeros tres lotes se comprobó la validez de las coordenadas elegidas para realizar los tres tipos de lesiones.

Para la determinación de las coordenadas estereotáxicas del núcleo accumbens se empleó el atlas de Paxinos y Watson (1982). Las coordenadas antero-posterior y vertical fueron las mismas para todos los animales lesionados: AP = 11 y H = 2,5. La coordenada lateral fue distinta según el grupo experimental: mediales L = 0,7; intermedias L = 1,2 y laterales L = 1,7. En las controles, intervenidas sin lesión, las coordenadas AP y L fueron iguales que en las intermedias pero H se eligió distinta (H = 4,5) para que la punta del electrodo quedase por encima del núcleo accumbens.

La intervención esterotáxica se realizó siguiendo la metódica habitual (Pellegrino y Cushman, 1971; Skinner, 1971). Cuando se fue a proceder a la intervención todos los animales estaban ganando peso regularmente y se comprobó que su estado general era bueno. Unas horas antes se les retiró el alimento para evitar en lo posible

problemas de aspiración o vómitos y se desinfectó el material quirúrgico a emplear.

Sobre la base de la experiencia adquirida con distintos anestésicos, administrados solos o en combinación, según su mayor componente relajante, analgésico o hipnótico en cada caso y a diferentes dosis, la anestesia elegida que se expone a continuación, permitió una adecuada intervención y recuperación. Los animales se anestesiaron en todos los casos con tiopental sódico, 20 mg/kg, por vía intraperitoneal (Pentothal, Abbott) y ketamina, 60 mg/kg, por vía intramuscular (Ketolar, Parke-Davis).

Una vez anestesiado el animal se le afeitó la piel sobre la calota craneana y se colocó en el aparato esterotáxico fijándose cuidadosamente en él por medio de barras auriculares atraumáticas para limitar en lo posible todo daño auditivo, precaución importante en este tipo de investigación. Después se desinfectó la piel, practicándosele una incisión sagital en la línea media de unos 2 cm de longitud, que permitió la separación lateral de la piel procediéndose a continuación a despegar la aponeurosis epicraneana y el periostio, dejando descubierta y limpia la zona de hueso en la que se marcaron, mediante los correspondientes desplazamientos del portaelectrodo, los puntos para las penetraciones del electrodo. Las pequeñas hemorragias que surgieron eventualmente se cohibieron con cera de hueso (Ethicon) y espuma de fibrina (Spongostan) . Sobre las marcas hechas y una vez

comprobadas convenientemente, se procedió a taladrar la calota craneana manualmente con una fresa de 1,5 mm de diámetro. Realizados los orificios, para impedir el deterioro de la punta del electrodo al penetrar, se rompió cuidadosamente la duramadre con una aguja procurando no dañar la corteza cerebral.

Los electrodos utilizados para la lesión fueron de acero inoxidable de 300 μ m de diámetro, aislado por teflón, excepto 0,5 mm en su punta.

Antes de la intervención se comprobaron sus características eléctricas y se observaron en una lupa binocular, siendo sustituidos por otros iguales ante la menor alteración, producida habitualmente por el paso de corriente a través de ellos.

Como cátodo se empleó un alambre de plata-plata clorurada introducido subcutáneamente y hacia atrás a partir del extremo caudal de la incisión operatoria.

Las lesiones se produjeron, primero en un lado y después en el otro, llevando la punta del electrodo a las coordenadas estereotáxicas deseadas y haciendo pasar una corriente continua de 2 mA durante 15 s. Durante el tiempo de lesión, se anotaron los efectos observados en el animal. La corriente para la lesión electrolítica se obtuvo mediante la salida DC de un estimulador Harvard modelo 345 y una unidad de aislamiento Cibertec con salida de corriente constante. El control del amperaje durante la lesión se realizó con un polímetro digital Kaise SK-6200.

En los animales operados sin lesión, todo el proceder fue idéntico al seguido con los lesionados excepto por la ausencia de paso de corriente por la punta del electrodo.

Retirado el electrodo, los orificios se taponaron con Spongostan y las virutas del propio hueso, se lavó la zona operatoria con suero salino templado, se suturó la incisión por planos y se desinfectó tópicamente la herida. Estando el animal aún en el aparato estereotáxico se le administró como cobertura antibiótica una dosis de 100.000 UI de Penicilina G sódica intramuscular (Penilevel, Level) en la pata posterior contraria al lugar de inyección del anestésico intramuscular.

Tras la intervención, los animales fueron pesados y llevados a sus jaulas individuales, poniéndoles un suplemento de calor por radiación y sometiéndoles a movilizaciones periódicas hasta el despertar (generalmente tardaron de 1 a 3 horas). La misma noche inmediatamente posterior a la intervención los animales ya empezaron a tomar alimento sólido y agua.

Dos días después de la operación se realizó una exploración neurológica para valorar las posibles secuelas inmediatas de la intervención.

2.11 ESTUDIO MORFOLOGICO

Finalizada la experimentación, se anestesiaron los animales con uretano al 10 % y se perfundieron a través del corazón expuesto primero con suero salino (300 ml) y a

continuación con formol al 4 % (250 ml); ya fijados, se separó la cabeza del tronco y por medio de una craniectomía cuidadosa con gubia, se abrió una ventana suficiente para poder extraer el encéfalo, cortando convenientemente los pares craneales; una vez extraídos los encéfalos se mantuvieron en formol al 4 % durante 48 horas como mínimo, antes de proceder al estudio morfológico de las lesiones y de los tractos de los electrodos en los animales control. Los encéfalos ya fijados, se cortaron coronal y verticalmente de acuerdo con la inclinación del atlas de Paxinos y Watson (1982), a 10 mm por detrás de los orificios de penetración de los electrodos.

El bloque de encéfalo se montó en un microtomo de congelación Leitz y se hicieron cortes de 50 µm, guardándose todos los que comprendían la lesión y 400 µm adicionales tanto rostral como caudalmente. Las secciones que contuvieron los trayectos de los electrodos y las lesiones se tiñeron con cresil violeta.

Posteriormente se observaron en un microscopio Leitz, modelo Dialux 20, la localización anatómica y las características histológicas de las lesiones y en él también se obtuvieron microfotografías en película de 35 mm de los cortes más representativos. Los diagramas de las lesiones se dibujaron mediante cámara lúcida del citado equipo.

Para el estudio morfológico de las lesiones además del atlas de Paxinos y Watson (1982) se emplearon de forma complementaria los de Köning y Klippel (1974) y de

Pellegrino, Pellegrino y Cushman (1979).

El criterio para la asignación de los animales lesionados a los grupos medial, lateral o intermedio se adoptó sobre las bases morfológicas ampliamente comentadas en Introducción. El criterio seguido se basó en establecer el límite entre las zonas por medio de una línea virtual oblicua que partiendo del vértice inferior de los ventrículos laterales y en dirección externo-ventral pasase medial a la comisura anterior; la zona que se encuentra en esa línea es la que se consideró como intermedia, quedando a ambos lados la medial y la lateral.

2.12 ESTUDIO ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se decidió utilizar ~~test~~ test no paramétricos por su simplicidad de aplicación y elevada eficacia estadística (veánse sus ventajas e inconvenientes en Downie y Heath, 1977). Dado el diseño experimental se decidió utilizar básicamente el contraste de la H de Kruskal-Wallis mediante el que se compararon los cuatro grupos experimentales; controles, mediales, intermedias y laterales. El estudio estadístico se llevó a cabo utilizando un ordenador IBM PC-XT y el correspondiente programa en BASIC incluido en Cohen y Holliday (1982) tras comprobar su fiabilidad.

En la presentación de Resultados se incluyen además de las medias, los errores estándar de la media; aunque tales valores no tengan sentido en los test no paramétricos, se

han incluido para indicar la dispersión de los valores encontrados. En las tablas se señalan las significaciones estadísticas cuando las hubieron mediante asteriscos especificando al pie los correspondientes grupos. Cuando la significación fue distinta al comparar un grupo determinado con los restantes, se especifica el grupo con el que se comparan mediante letras: controles, C; mediales M; intermedias I y laterales L.



3. RESULTADOS

3.1 ESTUDIO MORFOLOGICO DE LAS LESIONES

Los resultados que a continuación se recogen corresponden solo a aquellos animales con los que se llevó a cabo todo el diseño experimental una vez bien establecido éste y que además, en el caso de los lesionados, las lesiones quedaron limitadas al núcleo accumbens . Por tanto han sido excluidos los tres primeros lotes porque se emplearon para poner a punto los distintos paradigmas y técnicas experimentales, así como los cuatro animales de los lotes posteriores con los que no se completó todo el diseño experimental y los seis en los que no se produjeron las lesiones adecuadamente.

Por tanto, de los 81 animales utilizados se presentan los resultados correspondientes a los cuarenta y cuatro en los que la experimentación en todos sus aspectos se juzgó satisfactoria; el citado criterio se adoptó para dar fiabilidad a los resultados obtenidos.

Los grupos experimentales cuyos datos se han analizado estuvieron constituidos en la forma siguiente: a) catorce animales controles (D4, D5, D6, E6, E8, E9, G4, G5, G6, H1, H2, H3, I1, I2 e I3), b) once animales mediales (D1, D7, E2, E3, F1, F5, G7, H4, H5, H6 e I4) , c) once animales lesionados en la zona lateral (E1, F6, F7, F9, G2, G3, H7, H8, H9, I7 e I9) y d) ocho animales intermedios (D2, D3, D8, D9, F2, F3, G1 e I8).

En la Tabla II se recogen los animales experimentales con indicación de las coordenadas estereotáxicas antero-posterior (AP) de los planos coronales medios de las lesiones o en su caso del tracto de los electrodos, así como de las coordenadas laterales (L) y, por último, el grupo experimental al que fue asignado cada animal. En las Figuras 4 a 8 inclusive se muestran los diagramas correspondientes a los animales lesionados. En ambos casos se ha utilizado el atlas de Paxinos y Watson (1982).

TABLA II

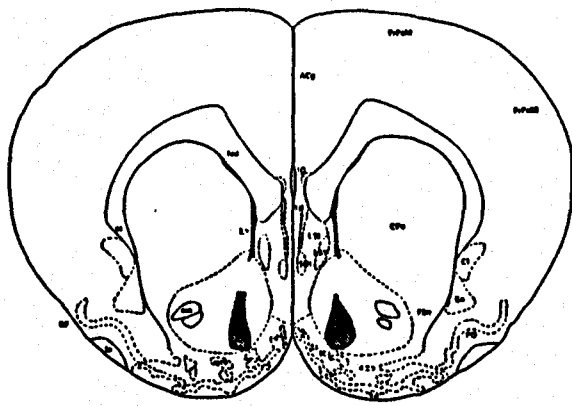
ANIMAL	COORDENADAS ESTEREOTAXICAS				GRUPO
	D E R E C H O		I Z Q U I E R D O		
	AP	L	AP	L	
D1	10,7	0,7	10,7	0,5	MEDIAL
D2	10,2	1,0	11,2	1,2	INTERMEDIA
D3	10,7	1,0	10,7	0,5	INTERMEDIA
D4	10,7	1,0	10,7	1,0	CONTROL
D5	10,7	0,7	10,2	1,0	CONTROL
D6	10,7	1,0	10,2	1,0	CONTROL
D7	10,2	0,5	10,2	0,5	MEDIAL
D8	11,2	1,0	11,2	1,0	INTERMEDIA
D9	10,2	1,2	10,2	0,9	INTERMEDIA
E1	10,7	1,5	10,7	1,2	LATERAL
E2	11,2	0,6	11,2	0,5	MEDIAL
E3	10,7	0,6	10,7	0,6	MEDIAL
E6	10,2	1,0	10,2	1,0	CONTROL
E8	10,7	1,0	10,7	1,0	CONTROL
E9	10,2	1,2	10,2	1,2	CONTROL
F1	10,2	0,6	10,2	0,6	MEDIAL
F2	10,2	1,0	10,7	1,2	INTERMEDIA
F3	10,2	1,0	10,2	1,0	INTERMEDIA

TABLA II (Continuación)

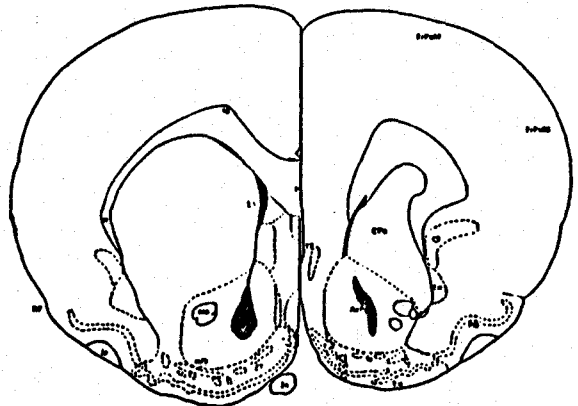
F5	10,2	0,4	10,2	0,4	MEDIAL
F6	10,7	1,5	10,2	1,5	LATERAL
F7	10,7	1,5	10,7	1,5	LATERAL
F9	11,2	1,2	11,2	1,5	LATERAL
G1	10,2	1,2	10,2	1,0	INTERMEDIA
G2	10,2	1,5	10,2	1,5	LATERAL
G3	10,2	1,5	10,2	1,6	LATERAL
G4	10,0	1,0	10,2	1,2	CONTROL
G5	11,0	1,0	11,2	0,7	CONTROL
G6	10,5	1,0	10,5	1,2	CONTROL
G7	10,7	0,5	10,7	0,5	MEDIAL
H1	11,0	1,2	11,0	1,5	CONTROL
H2	11,7	0,5	11,7	0,7	CONTROL
H3	10,7	0,7	10,7	1,0	CONTROL
H4	10,2	0,5	10,2	0,4	MEDIAL
H5	11,7	0,5	11,7	0,5	MEDIAL
H6	11,7	0,5	11,7	0,5	MEDIAL
H7	11,2	1,5	11,2	1,2	LATERAL
H8	10,2	1,5	10,2	1,2	LATERAL

TABLA II (Continuación)

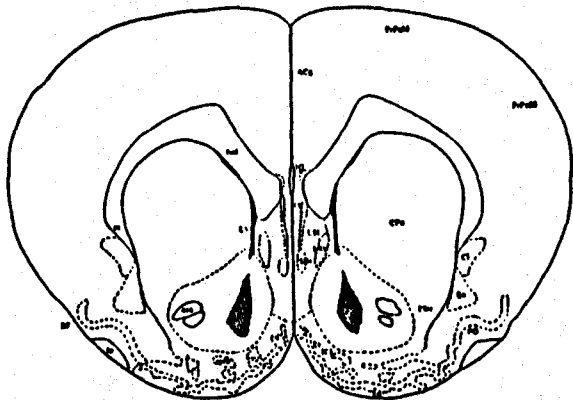
H9	10,7	1,5	10,7	1,5	LATERAL
I1	11,2	1,2	11,2	0,7	CONTROL
I2	11,5	1,0	11,5	1,0	CONTROL
I3	10,7	1,0	10,7	1,0	CONTROL
I4	11,7	0,5	11,7	0,5	MEDIAL
I7	11,2	1,5	11,2	1,5	LATERAL
I8	11,7	1,0	11,7	1,0	INTERMEDIA
I9	10,7	1,5	10,7	1,5	LATERAL



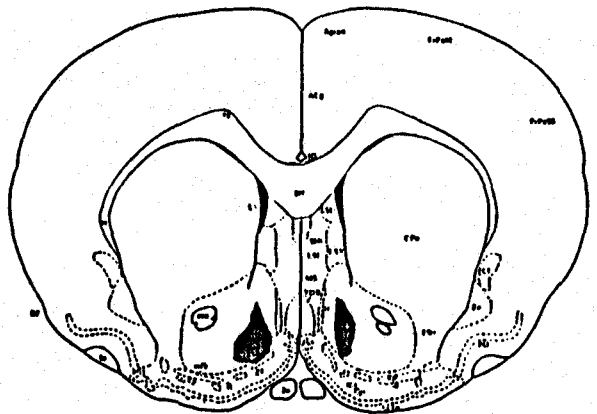
D 1



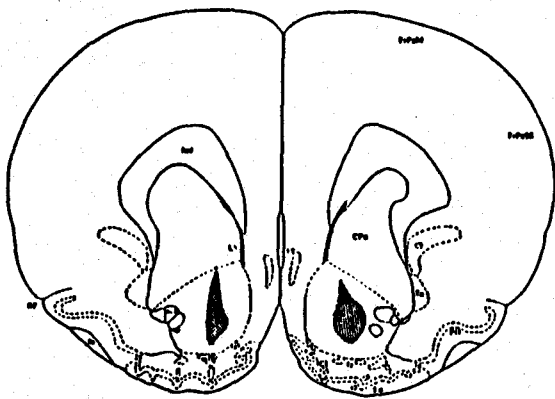
D 2



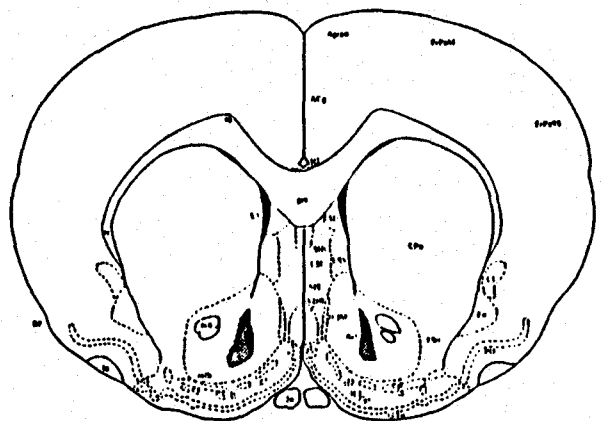
D 3



D 7

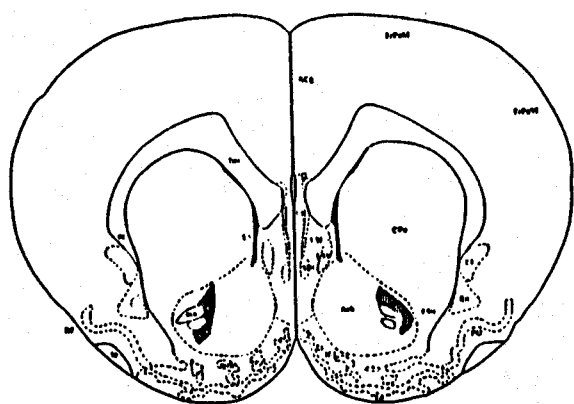


D 8

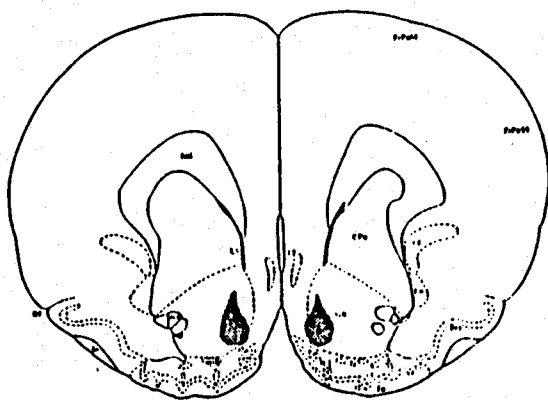


D 9

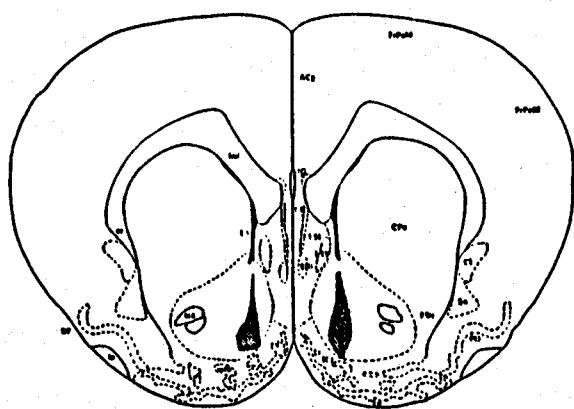
Figura 4. Diagramas de los planos medios de las lesiones de los animales D1, D2, D3, D7, D8 y D9.



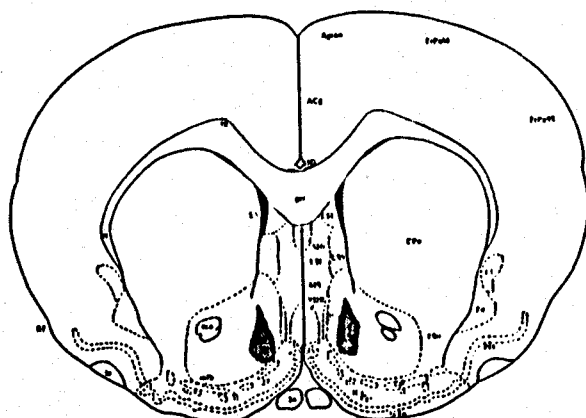
E 1



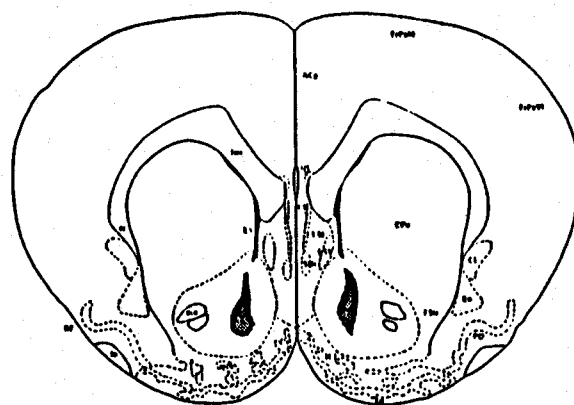
E 2



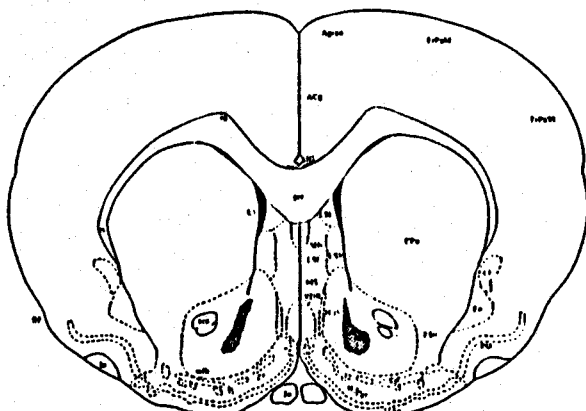
E 3



F 1

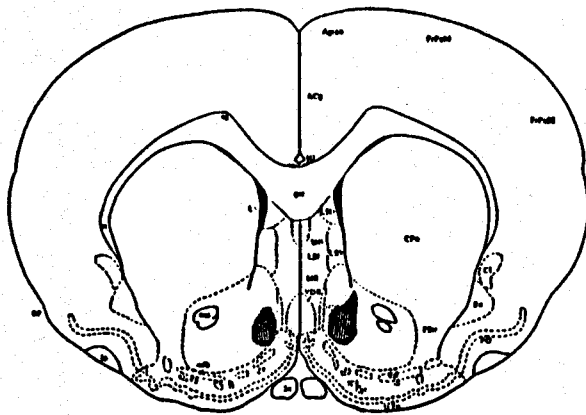


F 2

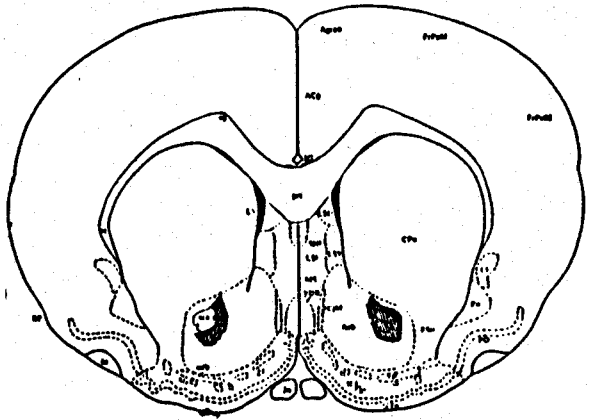


F 3

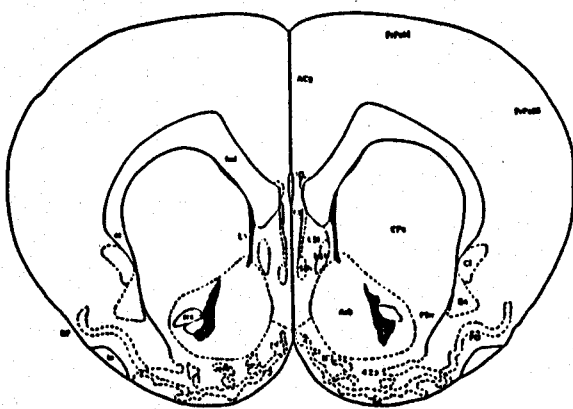
Figura 5. Diagramas de los planos medios de las lesiones de los animales E1, E2, E3, F1, F2 y F3.



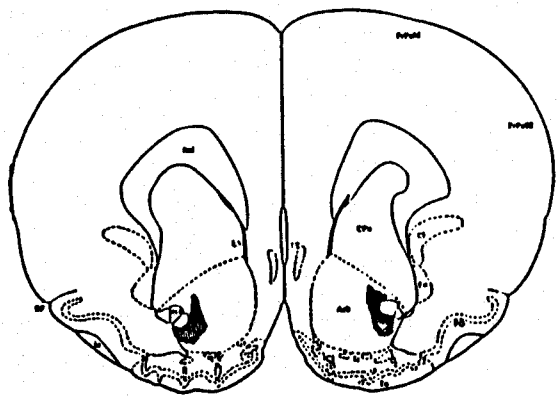
F 5



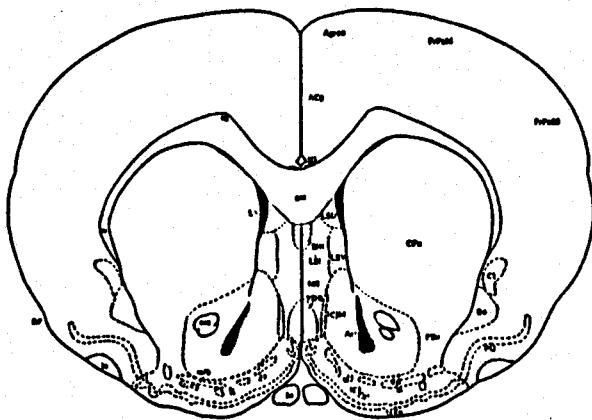
F 6



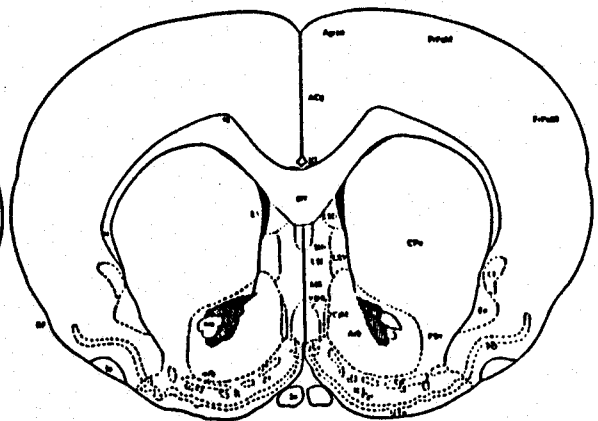
F 7



F 9

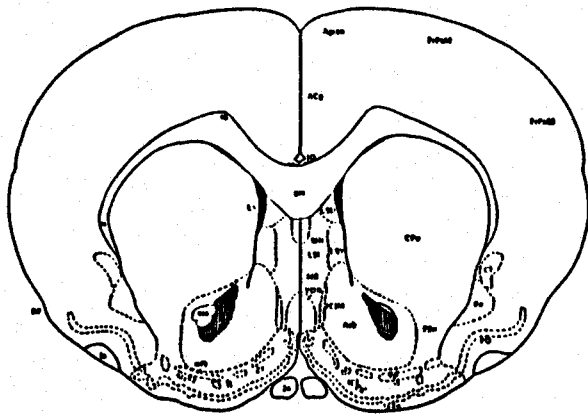


G 1

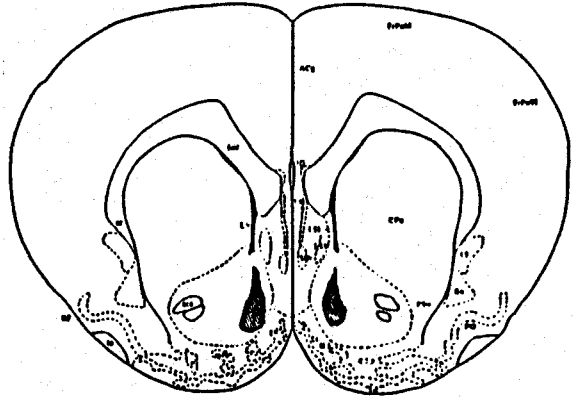


G 2

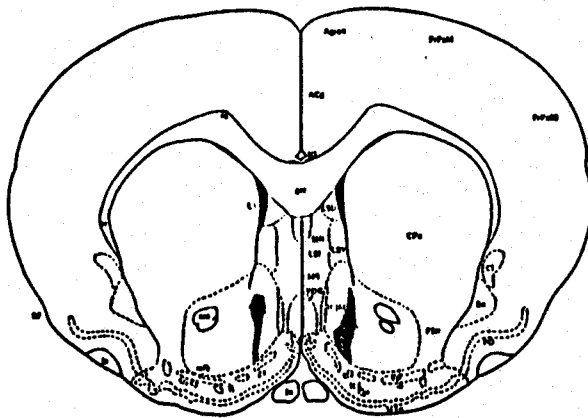
Figura 6. Diagramas de los planos medios de las lesiones de los animales F5, F6, F7, F9, G1 y G2.



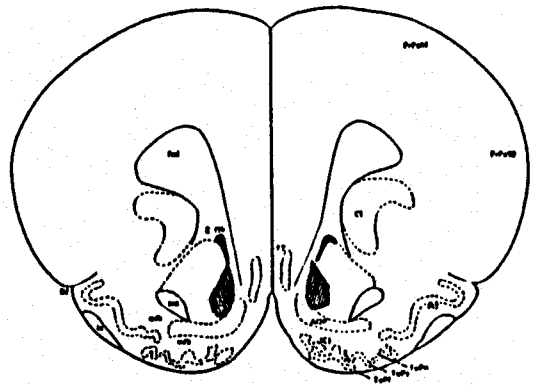
G 3



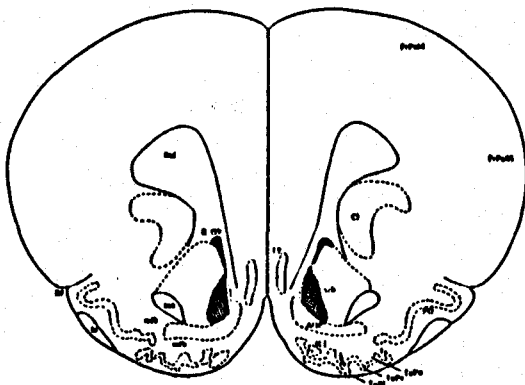
G 7



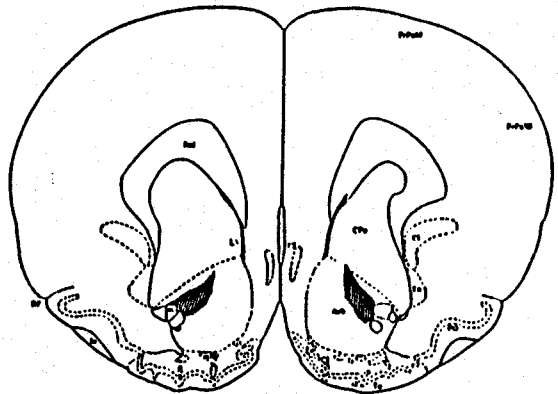
H 4



H 5

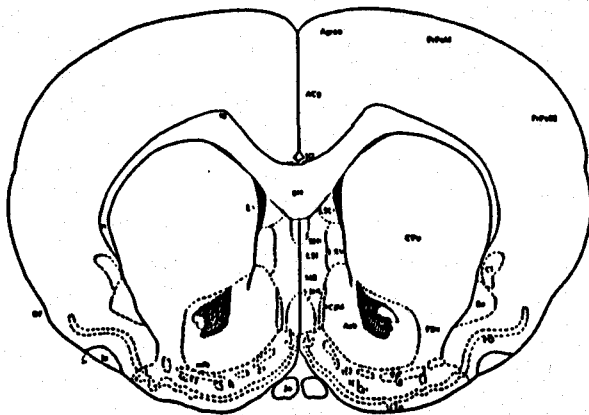


H 6

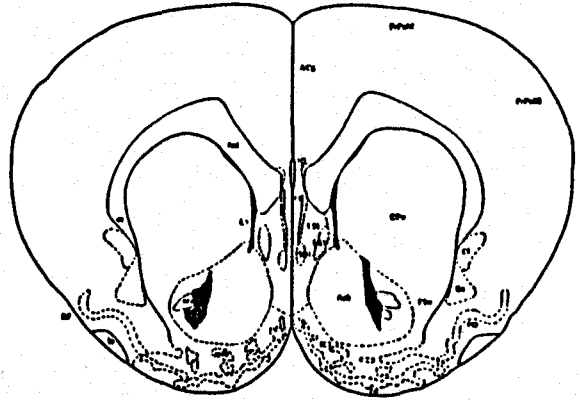


H 7

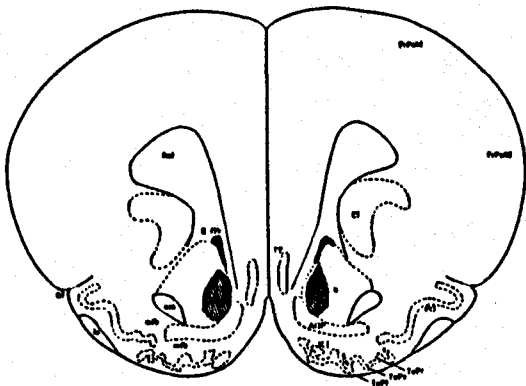
Figura 7. Diagramas de los planos medios de las lesiones de los animales G3, G7, H4, H5, H6 y H7.



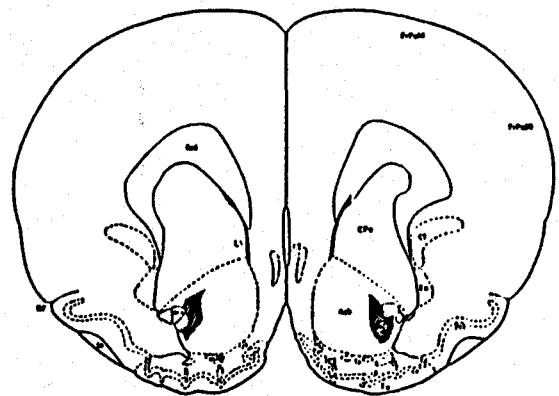
H 8



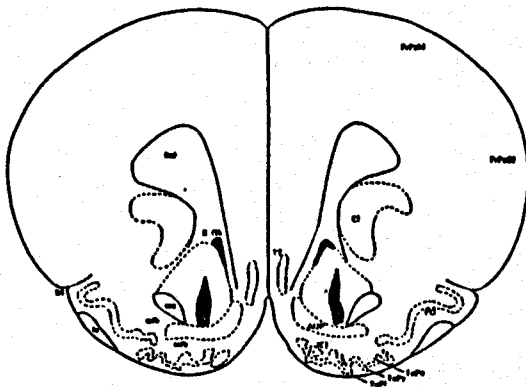
H 9



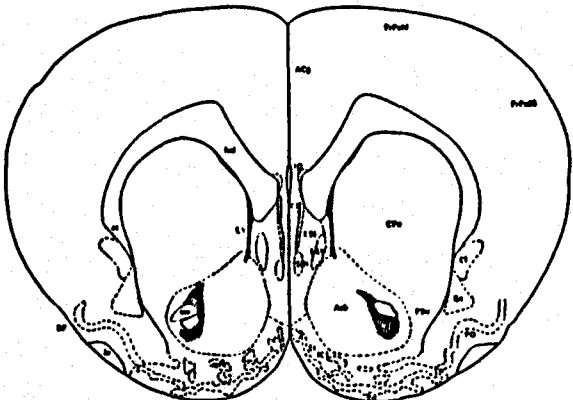
I 4



I 7



I 8



I 9

Figura B. Diagramas de los planos medios de las lesiones de los animales H8, H9, I4, I7, I8 e I9.

Los cerebros de los animales operados sin lesión o controles, presentaron dos pequeñas señales en la corteza correspondientes a la entrada bilateral de los electrodos. Las preparaciones histológicas de estos controles, que también se estudiaron junto con las de los lesionados, mostraron los tractos de los electrodos reconocibles por una ligera reacción glial a lo largo de los mismos. En ningún caso se observaron otro tipo de alteraciones distintas a las descritas que fueran indicativas de lesiones o hemorragias derivadas de la penetración.

En los cerebros de los animales lesionados, además de la señal en la corteza y del tracto inicial del electrodo, se comprobó la existencia y topografía de lesiones electrolíticas bilaterales.

Las lesiones se caracterizaron por tener un forma piriforme, con un diámetro vertical mayor que el horizontal en medio milímetro por lo menos. La zona de la lesión estuvo ocupada en todos los casos por un material necrótico de aspecto hialino rodeado de una pigmentación oscura y más externamente por una reacción glial. En la mayoría de los animales lesionados las lesiones correspondieron antero-posteriormente a los planos AP 10,2 y 11,2. En general la sección media de las lesiones en ambos lados del cerebro de cada animal correspondió al mismo plano siendo las diferencias máximas encontradas de 200 ó 300 μ m excepto en D2 en que la diferencia fué de 1 mm.

Conviene señalar que una posible invalidación de los resultados obtenidos en los animales con lesiones laterales sería la afectación de la comisura anterior puesto que en este tipo de lesión lo más frecuente fué su localización medial a la misma, pero excepto en dos animales que fueron excluidos porque las fibras estuvieron destruidas, en todos los casos restantes debido a la distinta composición tisular, aunque la comisura anterior estuvo en la zona de la lesión se comprobó morfológicamente la integridad de sus fibras.

3.2 EFECTOS NEUROLOGICOS GENERALES

La exploración neurológica que se efectuó al comienzo de la experimentación confirmó que ningún animal de los que se utilizaron presentó alguna alteración neurológica previa. Es de destacar que en las exploraciones posteriores a la intervención todos los animales presentaron normalmente los reflejos o respuestas desencadenados por la exploración.

No obstante, dado que sólo se valoró la presentación o no de las respuestas y que no se incluyó ningún tipo de escala para cuantificarlas, la presentación de las mismas no excluyó que pudiesen presentarse, por ejemplo, hiperreflexias o hiporreflexias moderadas que por sus características se pudieron considerar dentro de la normalidad. Por ello, no debe sorprender que se diese una exploración neurológica dentro de la normalidad en animales que como se comenta a continuación presentaron efectos neurológicos generales; pero precisamente este hallazgo es extraordinariamente significativo pues demuestra que la participación del núcleo accumbens en el comportamiento motor de la rata se relaciona más con la "calidad" que con la presentación o ausencia de capacidades, respuestas o reflejos motores.

En el primer examen neurológico tras la intervención además de realizar la exploración básica consistente en desencadenar los distintos reflejos y respuestas descritas,

se prestó especial atención a lo que en Material y métodos se denominó Otras observaciones: forma de desplazarse en los enclaves, posturas adoptadas, simetrías motoras, aspectos motores del comportamiento ingestivo, latencias para el inicio de comportamientos provocados, etc.; es decir, a todos aquellos aspectos relacionados con una adecuada integración sensorio-motora.

Desde las primeras observaciones de los animales tras la intervención, se detectaron algunas alteraciones en su comportamiento que se presentaron hasta el final de la experimentación y que no implicaron signos patológicos en la exploración neurológica puesto que todos los animales presentaron los reflejos explorados, las reacciones normales de posición ante estímulos visuales y auditivos y no se encontró en ningún caso la presencia de esterotipias o posturas anormales.

Las alteraciones detectadas afectaron a la ejecución de determinados comportamientos intencionados, sin que existiese ningún tipo de alteración neurológica detectable por el experimentador. Por ello se hace necesario describirlas en términos que pueden parecer inadecuados, pero resulta difícil plasmar lo que fueron modificaciones cualitativas o de forma en la ejecución de los comportamientos más que incapacidad para presentarlos. En resumen se podría decir que lo que caracterizó el síndrome producido por la lesión bilateral del núcleo accumbens fue una falta de armonía cinética en el comportamiento por imprecisión motora y una inadecuada transición entre las

pautas de comportamiento.

Este tipo de alteraciones se observó con más claridad en los animales en el campo abierto y también en la situación experimental frente al ratón. El animal, en estas situaciones, presentó los mismos comportamientos que los animales controles, pero la secuencia de movimientos que conformó cada uno de ellos se encontró alterada, bien fuese por resultar menos eficaces en su conjunto para el logro de su objetivo (por ejemplo, precisaron más número de ataques para matar al ratón) o por la presentación inadecuada de la armonía cinética que configura cada comportamiento.

Especialmente, se encontró alterado el comportamiento exploratorio, pues además de estar muy disminuido en todos los animales con lesiones bilaterales del núcleo accumbens ya fuesen mediales, intermedias o laterales, este comportamiento se presentó alterado, ya que el olfateo normal del suelo o paredes del enclave fue sustituido por unos movimientos de olfateo no dirigidos, de corta duración seguidos de inmovilidad o de deambulación simple. También se pudo observar, que los animales presentaron una deambulación en el enclave en el que se encontraron que fué menos precisa que la de los animales controles o intactos, con bruscas paradas inmotivadas en los desplazamientos a lo largo de los enclaves y vacilaciones al recorrerlos.

Este síndrome que se podría denominar "pseudopráxico" también se caracterizó por una transición inadecuada de una pauta de comportamiento a otra. Los animales lesionados frecuentemente dejaron los comportamientos comenzados sin completar, pasando a otro distinto para posteriormente volver al primero y así sucesivamente. Sin embargo, en ningún caso, las alteraciones impidieron la realización de comportamientos complejos como el ingestivo.

3.3 PESO

Aunque el peso de los animales al comienzo de la experimentación cuando se incorporaron al laboratorio fue de 270-300 g, éstos ganaron aproximadamente unos 50 g en menos de dos semanas, la primera de las cuales fué la de adaptación al laboratorio. Que el incremento ponderal inicial fuese mayor que el presentado usualmente se debió, al menos en parte, a que los animales pasaron de estar alojados en jaulas colectivas en el animalario a jaulas individuales en el laboratorio. Los resultados obtenidos respecto al peso durante la experimentación se recogen en la Tabla III y en la parte superior de la Figura 9.

TABLA III

PESO DE LOS ANIMALES (g)

SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	335,86±10,97	355,57±13,42	375,64±12,80
Mediales	324,72± 8,77	350,91±13,56	367,91±13,32
Laterales	337,36± 9,15	358,45±10,32	372,73±10,32
Intermedias	344,75±10,27	374,25±14,24	392,87±15,62

media ± error estándar de la media

A pesar de que hubo ligeras diferencias en las medias de peso entre los distintos grupos durante la semana preoperatoria, el estudio estadístico demostró que no existieron diferencias significativas entre ellos ($H = 2,663$).

Excepto por un ligero descenso de peso transitorio debido a la intervención, todos los grupos de animales presentaron una ganancia en peso similar a todo lo largo de la experimentación de tal forma que no hubo diferencias significativas en la primera semana tras la intervención ($H = 2,188$) ni durante la segunda semana postoperatoria ($H = 2,254$).

3.4 INGESTA DE ALIMENTO SOLIDO

La ingesta de alimento sólido, calculada restando los residuos al total de alimento sólido desalojada del comedero y expresada en miligramos consumidos por 100 g de peso del animal en 24 h, se presenta en la Tabla IV y en la parte media de la Figura 9.

TABLA IV

INGESTA DE ALIMENTO SOLIDO (mg/100 g de peso/24 h)

SESIONES EXPERIMENTALES			
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	7,07±0,20	6,30±0,30	7,17±0,19
Mediales	7,00±0,24	6,87±0,31	7,22±0,11
Laterales	6,57±0,28	6,90±0,31	7,24±0,11
Intermedias	6,77±0,08	6,14±0,24	7,27±0,31

Media ± error estándar de la media

Es de destacar la uniformidad de los valores no solo entre grupos sino de cada grupo a lo largo de la experimentación, hasta el punto que todas las medias están comprendidas entre 6,30 y 7,27. Por supuesto, no existieron diferencias significativas en este caso.

Sólo queda señalar que en todos los grupos de animales se observó tras la intervención un incremento en la cuantía de los residuos de alimentos caídos en las bandejas bajo las jaulas. Dicho incremento supuso que si bien en la semana preoperatoria la media de residuos por 24 h para todos los animales fue de 4,79 g, en la semana tras la intervención, tanto en los animales controles como en los lesionados, fue de 10,62 g / 24 h para ir normalizándose paulatinamente a lo largo de la experimentación. Realizado el correspondiente estudio estadístico de los datos concretos, las diferencias entre grupos no resultaron significativas ($H = 2,779$).

3.5 INGESTA DE AGUA

La ingesta de agua, expresada en μl consumidos por 100 g de peso del animal en 24 h, se presenta en la Tabla V y en la parte inferior de la Figura 9. Comparados con los valores de la ingestión de alimento sólido los de la ingestión de agua presentaron una dispersión algo mayor de las medias, que para todos los grupos y sesiones experimentales estuvieron comprendidas entre 6,93 y 8,99 μl /100 g de peso / 24 h.

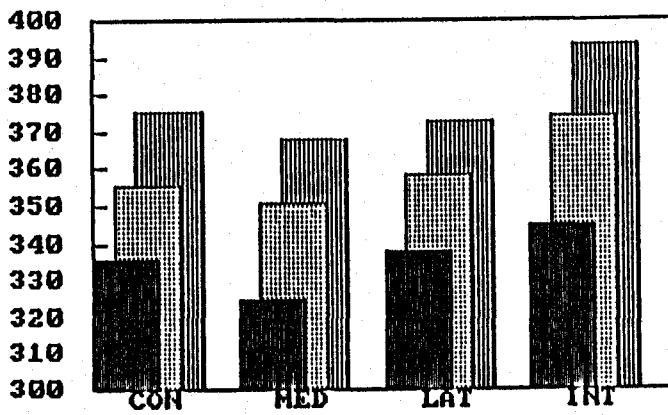
TABLA V

INGESTA DE AGUA (μ l/100 g de peso/24 h)

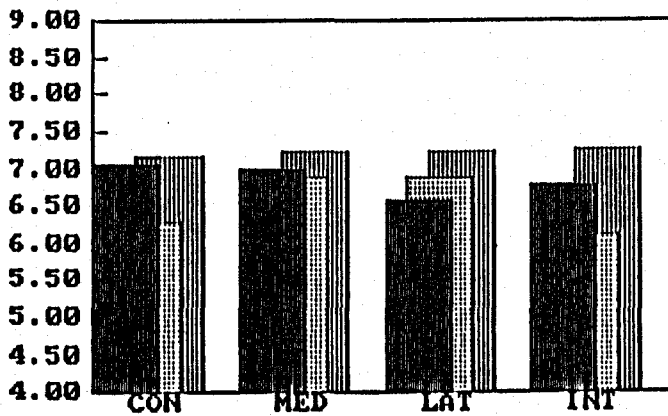
ANIMALES	SESIONES EXPERIMENTALES		
	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	8,99 \pm 0,50	7,31 \pm 0,40	7,89 \pm 0,43
Mediales	8,85 \pm 0,55	8,58 \pm 0,50	8,77 \pm 0,22 L*
Laterales	7,04 \pm 0,38	6,93 \pm 0,47	7,44 \pm 0,25 M*
Intermedias	8,53 \pm 0,57	7,38 \pm 0,43	8,44 \pm 0,56

Media \pm error estándar de la media

PESO DE LOS ANIMALES (g)



INGESTA DE SOLIDO (mg/100 g peso/24 h)



INGESTA DE AGUA (ug/100 g peso/24 h)

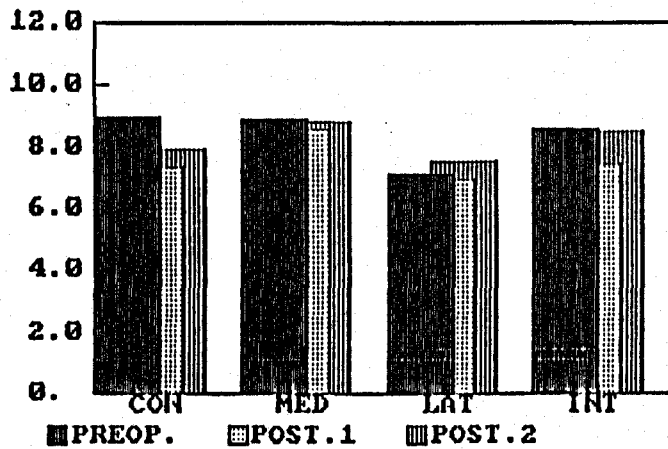


Figura. 9

Grupos de animales
 CON Controles
 MED Mediales
 LAT Laterales
 INT Intermedios

Sesiones experimentales
 PREOP. Preoperatoria
 POST.1 Postoperatoria primera
 POST.2 Postoperatoria segunda

3.6 CAMPO ABIERTO

A continuación se exponen los resultados obtenidos en este enclave organizados en tres apartados en los que sucesivamente se irán presentando los datos relativos a deambulación, exploración y, finalmente, otras pautas de comportamiento. Debe señalarse que por su naturaleza distinta los datos sobre lateralización observados en este enclave no se incluyen en éste apartado sino en el 3.8.

3.6.1 Deambulación

Los datos sobre deambulación que se presentan comprenden los derivados de la cuantificación de los cuadrados penetrados (totales, externos e internos) y de los desplazamientos (número y cuadrados penetrados por desplazamiento).

Cuadrados penetrados en campo abierto.- Los resultados obtenidos relativos al número de cuadrados penetrados se recogen en la Tabla VI y en la parte superior de la Figura 10. En ellas se puede observar cómo en los animales controles disminuyó el número de cuadrados totales penetrados en las sucesivas sesiones experimentales de forma que se observó un descenso del 42,69 % a lo largo de la experimentación. También se registró una disminución, aunque mucho menos acusada en los lesionados mediales (22,28 %) y en los intermedios (28,07 %). Por el contrario, en los lesionados laterales se observó un marcado incremento en la primera sesión postoperatoria

(41,52 % respecto a la preoperatoria), aumento que no fue tan aparente en la última sesión (4,49 %) pero que hay que valorar en relación con la disminución presentada por los animales mediales e intermedios.

No obstante, como es frecuente en las observaciones en campo abierto, a pesar de las diferencias antes citadas el estudio estadístico careció de significación ($H = 0,437$; $H = 1,999$ y $H = 0,653$).

TABLA VI

CUADRADOS TOTALES PENETRADOS EN CAMPO ABIERTO

SESIONES EXPERIMENTALES			
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2

Controles	46,85±12,72	42,63± 8,53	26,85± 8.13
Mediales	43,27± 7,83	39,54± 6,65	33,63± 7,19
Laterales	40,27± 7,35	56,99±11,31	42,08± 8,55
Intermedias	35,62±12,10	37,24±10,24	25,62± 7,79

Media ± error estándar de la media			

El número de cuadrados externos e internos penetrados en las observaciones en campo abierto se recogen en las Tablas VII y VIII y en las partes media e inferior de la Figura 10.

TABLA VII
CUADRADOS EXTERNOS PENETRADOS EN CAMPO ABIERTO

SESIONES EXPERIMENTALES			
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	42,64±8,55	39,78± 7,79	24,57± 6,75
Mediales	41,00±8,32	37,00±10,67	30,54± 8,31
Laterales	37,00±7,61	51,54±14,25	34,90±14,95
Intermedias	33,12±7,09	34,62± 7,76	23,62±10,14

TABLA VIII
CUADRADOS INTERNOS PENETRADOS EN CAMPO ABIERTO

SESIONES EXPERIMENTALES			
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	4,21±1,77	3,85±1,44	2,28±1,30
Mediales	2,27±1,02	2,54±1,79	3,09±1,55
Laterales	3,27±0,81	5,45±1,84	7,18±3,81
Intermedias	2,50±0,88	2,62±1,83	2,00±1,04

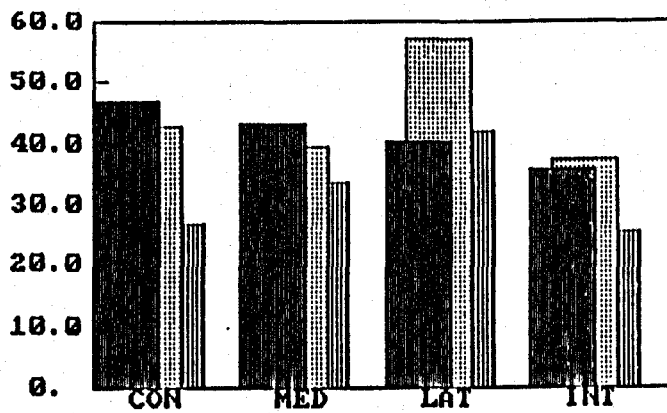
media ± error estándar de la media

Como en ellas se demuestra, la disminución en el número de cuadrados totales penetrados observada con los animales controles en las sucesivas sesiones experimentales se debieron a un descenso tanto del número de cuadrados externos como de los internos. Por el contrario hay que destacar que en los lesionados mediales, a pesar del descenso en el número total debido a la disminución de los externos, se observó un incremento en el número de cuadrados internos penetrados; incremento en los cuadrados internos que incluso fué más manifiesto en los lesionados laterales y que no se observó en los lesionados intermedios.

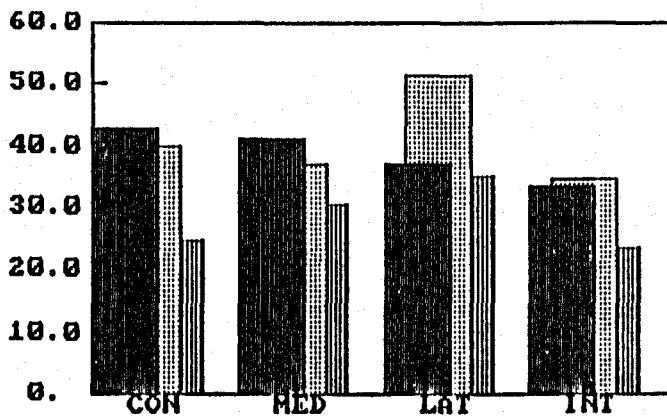
También debe señalarse que el resultado respecto a los cuadrados totales registrados en los animales laterales en la primera semana postoperatoria se debió tanto a un incremento de la penetración en los cuadrados externos como en los internos y que los valores observados en la segunda semana tras la intervención derivan de una contraria evolución pues junto a una disminución en los cuadrados externos se presentó un aumento en los internos. Si se analizan los datos de los animales con lesiones laterales en los que se observó un mayor incremento, animales H7 e I9, no parece que los resultados dependiesen de la localización exacta de la lesión en la zona lateral pues, por ejemplo, las lesiones en H7 fueron muy similares a las de H8 y las de I9 a las de I7, y en los animales H8 e I7 los datos individuales se aproximan a los valores medios para el grupo.

A pesar de las diferencias descritas para el número de cuadrados externos e internos penetrados en las sucesivas sesiones no se obtuvo significación estadística para las mismas (cuadrados externos: $H = 0,343$, $H = 1,124$, $H = 0,542$; cuadrados internos: $H = 1,092$, $H = 1,980$, $H = 0,445$).

CUADRADOS TOTALES EN CAMPO ABIERTO



CUADRADOS EXTERNOS EN CAMPO ABIERTO



CUADRADOS INTERNOS EN CAMPO ABIERTO

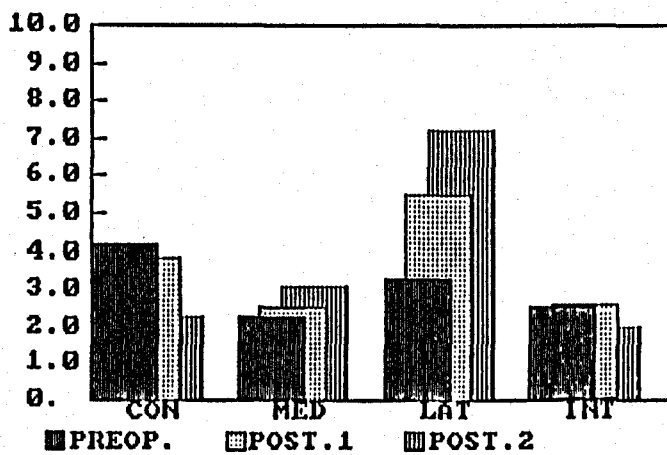


Figura 10



Número de desplazamientos y número de cuadrados penetrados por desplazamiento.- Los datos obtenidos se incluyen en las Tablas IX y X y en las partes media e inferior de la Figura 11; figura en la que en su parte superior se han vuelto a incluir los cuadrados totales para una mejor comprensión de los resultados recogidos en este epígrafe.

TABLA IX

NUMERO DE DESPLAZAMIENTOS EN CAMPO ABIERTO

SESIONES EXPERIMENTALES			
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	8,35±1,21	7,28±1,44	4,71±1,13
Mediales	7,45±1,10	8,63±2,03	9,45±2,23
Laterales	6,73±1,09	10,82±1,10	8,18±2,65
Intermedias	6,87±1,46	7,75±1,98	4,75±1,65

media ± error estándar de la media

Como se puede observar, el descenso en el número de cuadrados totales penetrados en los animales controles ya descrito se debió más a una disminución en el número de desplazamientos que a que éstos fuesen más cortos (menos número de cuadrados penetrados).

TABLA X

NUMERO DE CUADRADOS PENETRADOS POR DESPLAZAMIENTO
EN CAMPO ABIERTO

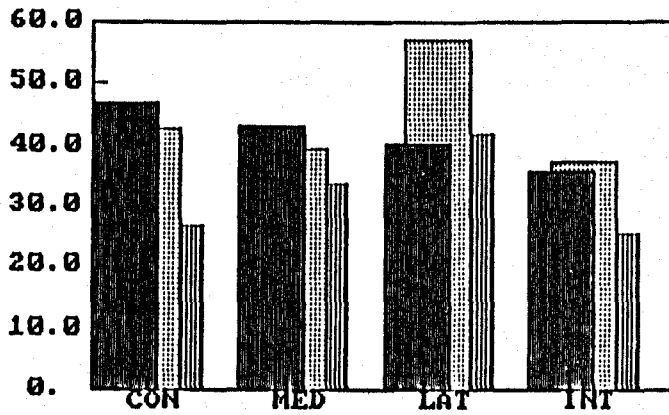
SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	4,69±0,68	4,70±1,07	3,58±0,77
Mediales	5,41±0,73	3,17±0,63	3,34±0,57
Laterales	4,77±0,91	4,11±0,75	2,71±0,73
Intermedias	4,35±0,69	5,90±0,91	2,92±1,04

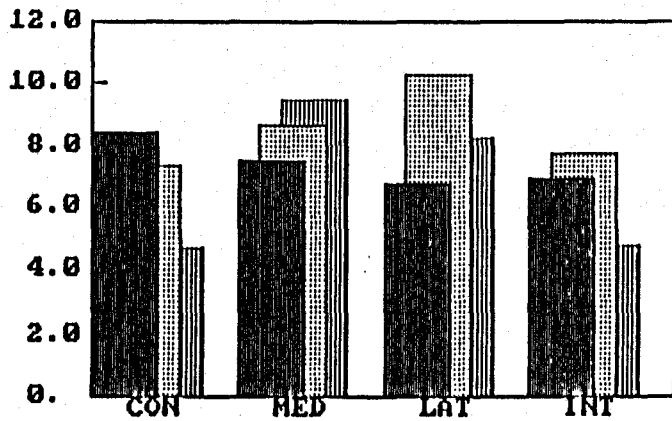
media ± error estándar de la media

Por el contrario, hay que destacar que en general en los animales lesionados aumentó el número de desplazamientos por lo que en los lesionados mediales e intermedios el descenso descrito para el número de cuadrados totales se debió a que se redujo considerablemente el recorrido medio de cada desplazamiento. En su conjunto el contraste entre controles y mediales se mantiene de forma más uniforme a lo largo de la experimentación que respecto a laterales y mediales. El estudio estadístico demostró que las diferencias descritas no fueron significativas (número de desplazamientos: $H = 1,198$, $H = 2,098$ y $H = 2,730$; número de cuadrados por desplazamientos: $H = 0,740$, $H = 4,810$)

CUADRADOS TOTALES EN CAMPO ABIERTO



DESPLAZAMIENTOS EN CAMPO ABIERTO



CUADRADOS POR DESPLAZAMIENTO

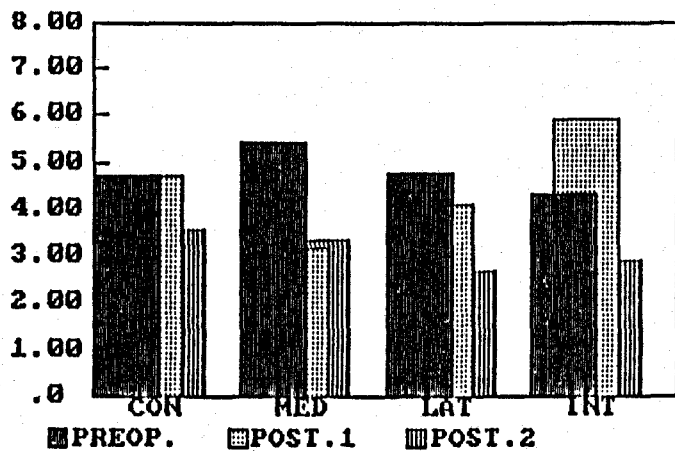


Figura 11

3.6.2 Exploración

Los resultados recogidos en la Tabla XI y parte superior de la Figura 12 reflejan el tiempo dedicado por los animales a la exploración del cuadrado, tanto sin salir del cuadrado en el que se encontraron como penetrando en distintos cuadrados mientras los exploraban; se puede comprobar que mientras que los animales controles mantuvieron en general el tiempo dedicado a la exploración en las distintas sesiones experimentales, los animales lesionados lo disminuyeron en las sesiones posteriores a la intervención.

TABLA XI

EXPLORACION EN CAMPO ABIERTO (s)

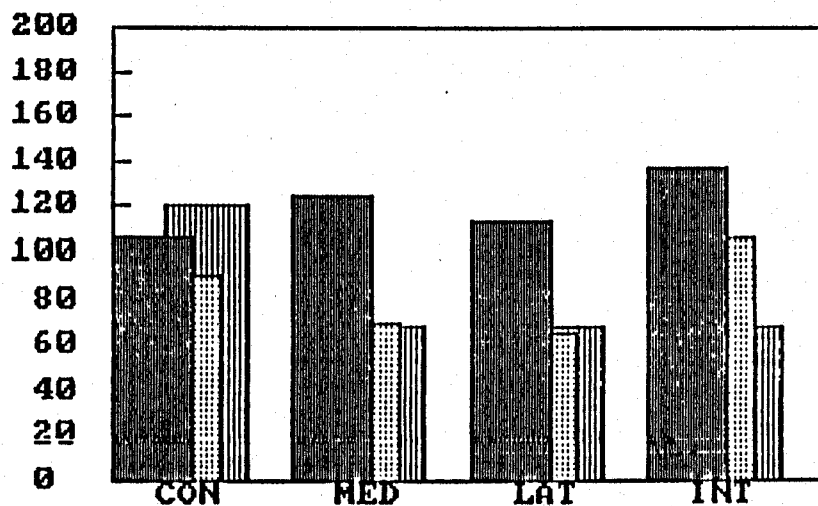
SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	106,4±13,09	90,0± 9,78	120,7±20,15
Mediales	124,5±18,51	70,0±12,90	68,1±12,96
Laterales	113,6±13,36	66,3± 9,80 C*I*	69,0±13,11
Intermedias	137,5±26,73	107,5±12,20 L*	68,7±10,22

media ± error estándar de la media

* $p < 0,05$, respecto a controles (C), laterales (L) e intermedias (I).

EXPLORACION EN CAMPO ABIERTO (s)



EXPLORACION SOBRE PATAS TRASERAS (f)

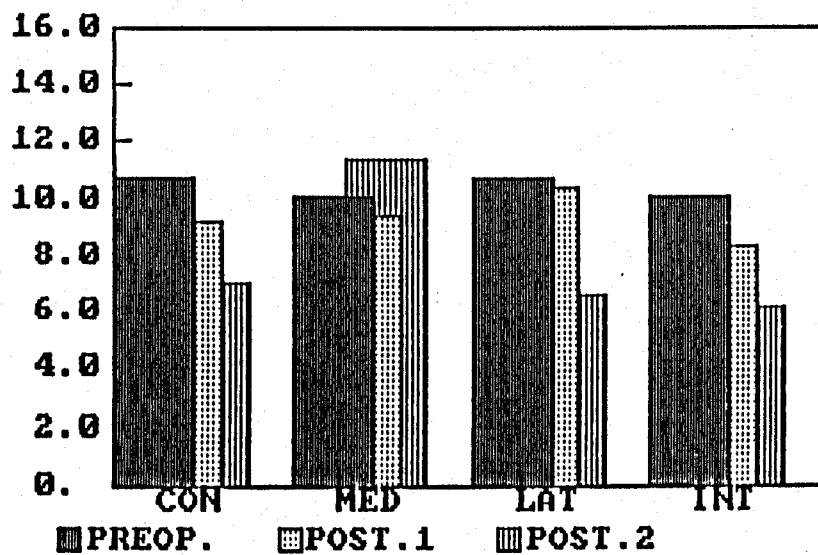


Figura 12

Se comprobó que no existían diferencias significativas en la sesión primera entre los distintos grupos ($H = 1,678$). Ya en la primera sesión después de la intervención apareció una diferencia significativa entre los cuatro grupos ($H = 9,096$; $p < 0,05$), y al comparar los distintos grupos se observó que mientras no existieron diferencias entre controles y mediales e intermedias, existieron diferencias entre controles y laterales ($H = 5,34$; $p < 0,05$) y de laterales frente a intermedias ($H = 4,830$; $p < 0,05$). En la segunda sesión después de la intervención estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Dentro de los datos que se presentan en la Tabla XII y parte inferior de la Figura 12, se engloban dos tipos de pautas: aquella en la que el animal se apoyó en la pared explorándola y la exploración sobre patas traseras propiamente dicha o "rearing" en la que el animal exploró apoyándose únicamente en sus patas traseras y en la cola.

En la sesión preoperatoria no se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos ($H = 0,158$) y tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la sesión primera después de la intervención ($H = 1,999$) aunque en ésta ya se observó que mientras las controles y las intermedias disminuyeron la frecuencia de estos episodios tanto las mediales como las laterales los mantuvieron en general; en la segunda sesión postoperatoria tampoco aparecieron diferencias significativas ($H = 0,653$), pero se pudo comprobar un

aumento del número de episodios de exploración sobre patas traseras en los animales lesionados en el núcleo accumbens medial que contrasta con la disminución observada en los restantes grupos experimentales.

TABLA XII

EPIODIOS DE EXPLORACION SOBRE PATAS TRASERAS
EN CAMPO ABIERTO

SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	10,78±1,71	9,21±1,71	7,00±1,71
Mediales	10,09±1,92	9,45±1,76	11,45±2,18
Laterales	10,72±1,41	10,36±1,79	6,54±2,06
Intermedias	10,12±1,32	8,37±2,18	6,12±1,66

media ± error estándar de la media

3.6.3 Otras pautas de comportamiento

En la Tabla XIII y en la parte superior de la Figura 13 se presentan resultados relativos a la pauta de autolimpieza, una de las que el animal presentó en el campo abierto estando inmóvil. La pauta de autolimpieza que se cuantificó en el campo abierto midiendo el tiempo total que los animales dedicaron a esta conducta, no presentó diferencias significativas entre los distintos grupos, ni en la sesión preoperatoria ($H = 0,851$) ni en las dos

sesiones siguientes a la intervención ($H = 0,764$ y $H = 0,994$ respectivamente). El tiempo total dedicado a esta pauta en la sesión preoperatoria fue aproximadamente para todos los grupos de una décima parte del tiempo total de la sesión experimental ; en las sesiones después de la intervención este tiempo fue algo menor pero de forma muy similar en todos los grupos.

TABLA XIII

AUTOLIMPIEZA EN CAMPO ABIERTO (■)

SESIONES EXPERIMENTALES			
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	26,4±6,01	23,5±5,10	23,5± 4,68
Mediales	25,4±7,29	20,0±6,54	25,4± 7,50
Laterales	36,3±8,92	22,7±5,61	25,4± 8,44
Intermedias	28,7±9,09	21,2±4,10	21,2±10,64

media ± error estándar de la media

En este enclave los animales en general permanecieron más tiempo inmóviles conforme se sucedieron las sesiones experimentales; así, como se recoge en la Tabla XIV y parte media de la Figura 13, todos los grupos durante la sesión preoperatoria, permanecieron inmóviles aproximadamente un sexto del tiempo total de la experimentación; éste tiempo fue aumentando en las sesiones siguientes de forma

semejante en todos los grupos experimentales, aunque sin llegar a superar un tercio del tiempo total.

Es de destacar que los animales lesionados en el núcleo accumbens lateral fueron los que permanecieron más tiempo inmóviles en la última fase de la experimentación siendo así que fueron los que presentaron mayor deambulacion aunque como se ha comentado, a expensas de un mayor número de desplazamientos aunque cortos. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las sesiones experimentales ($H = 1,046$; $H = 2,041$; $H = 1,826$).

TABLA XIV

TIEMPO INMOVIL EN CAMPO ABIERTO (s)

ANIMALES	SESIONES EXPERIMENTALES		
	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	32,8± 7,24	72,1±19,11	105,7±26,62
Mediales	47,2±16,79	95,4±22,31	106,3±27,10
Laterales	58,1±14,80	73,6±22,19	150,9±28,64
Intermedias	65,0±28,53	45,0±19,75	112,5±26,37

media ± error estándar de la media

El número de bolos fecales en el campo abierto (Tabla XV y parte inferior de la Figura 13) en la primera sesión fue semejante entre los distintos grupos ($H = 2,398$);

tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos en la primera sesión después de la intervención ($H = 3,076$). Sin embargo, en la última sesión experimental, las intermedias presentaron un incremento significativo respecto a las controles y a las laterales ($H = 6,138$; $p < 0,02$); no obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los restantes grupos: controles frente a mediales y laterales ($H = 0,4988$ y $H = 0,008$ respectivamente).

TABLA XV

NUMERO DE BOLOS FECALES EN CAMPO ABIERTO

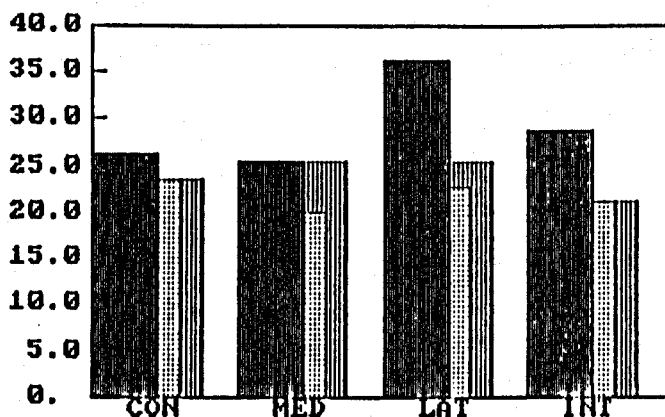
SESIONES EXPERIMENTALES			
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	1,92±0,48	3,00±0,56	1,71±0,53
Mediales	1,54±0,55	2,36±0,65	3,00±0,83
Laterales	0,81±0,35	2,54±0,66	2,27±0,82
Intermedias	1,12±0,51	1,25±0,42	4,37±0,86*

media ± error estándar de la media

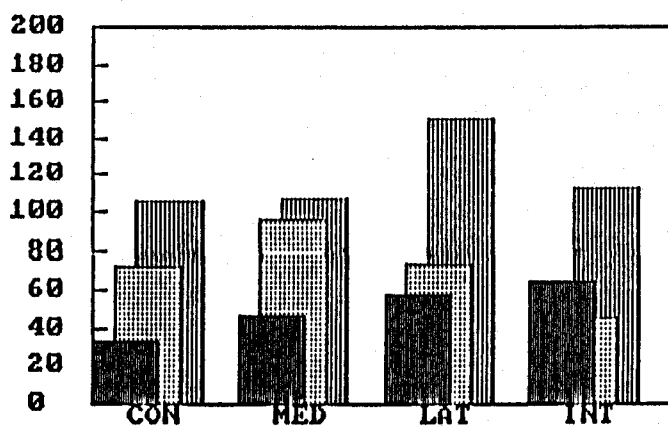
* $p < 0,02$, respecto a controles y laterales



AUTOLIMPIEZA EN CAMPO ABIERTO (s)



INMOVIL EN CAMPO ABIERTO (s)



NUMERO DE BOLOS FECALES (CAMPO ABIERTO)

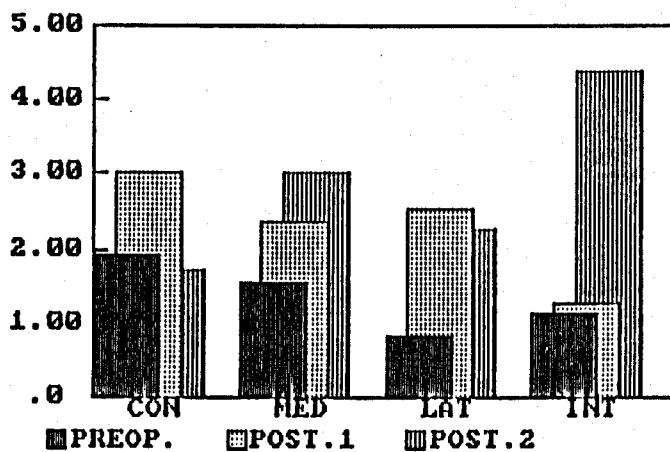


Figura 13

TABLA XVI

NUMERO DE CUADRADOS PENETRADOS EN CORREDOR

ANIMALES	SESIONES EXPERIMENTALES		
	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	46,64±8,78	27,86± 8,81	31,78± 8,12
Mediales	40,82±5,26	46,00±10,91	42,36±12,00
Laterales	31,18±7,48	30,73±16,11	31,45±13,08
Intermedias	23,62±7,30	22,37±12,18	26,87±12,09

media ± error estándar de la media

Número de desplazamientos y número de cuadrados penetrados por desplazamiento.- Los datos obtenidos se incluyen en las Tablas XVII y XVIII y en la parte media e inferior de la Figura 14. A diferencia de lo que ocurrió en el campo abierto, los animales controles no presentaron aquí una apreciable reducción en el número de desplazamientos en las sucesivas sesiones. En cuanto a los animales lesionados, mientras que en el campo abierto hubo un incremento del número de desplazamientos a lo largo de la experimentación tanto en las mediales como en las laterales, en el corredor lo que se observó fué un mantenimiento tal que las medias se diferenciaron en menos de un desplazamiento; por el contrario, en las intermedias se registró una disminución

similar a la observada en el campo abierto, aunque más regular.

TABLA XVII

NUMERO DE DESPLAZAMIENTOS EN CORREDOR

SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	7,50±1,32	5,64±1,19	6,64±1,39
Mediales	8,36±1,15	8,64±1,99	8,81±2,50
Laterales	6,27±1,36	6,00±2,51	5,81±2,23
Intermedias	6,50±1,47	5,00±1,76	3,25±1,35

media ± error estándar de la media

En cuanto a los cuadrados por desplazamiento, en este enclave se observó una clara disminución en los cuatro grupos de animales en las sesiones postoperatorias con respecto a la preoperatoria; disminución más uniforme en el corredor que la detectada en el campo abierto.



TABLA XVIII

NUMERO DE CUADRADOS PENETRADOS POR DESPLAZAMIENTO
EN CORREDOR

SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	7,38±1,56	3,59±0,68	3,54±0,67
Mediales	6,04±1,38	3,76±0,77	4,31±0,76
Laterales	5,46±1,08	2,01±0,73	2,95±1,06
Intermedias	4,76±0,80	2,62±0,71	2,73±1,16

media ± error estándar de la media

En cuanto a los datos obtenidos de la observación en el corredor como también en el campo abierto, hay que señalar que son paradigmas experimentales donde se presenta una extraordinaria dispersión de los valores individuales, lo que por una parte afecta a la significación estadística incluso con test no paramétricos, como el de Kruskal-Wallis utilizado, y por otra, da lugar a relaciones de valores tales que pudieran llevar a pensar en la existencia de errores en los incluidos en las tablas y reflejados en las figuras.

Un caso extremo, elegido por ello, es el de cuadrados totales, número de desplazamientos y número de cuadrados por desplazamiento en el grupo de lesionadas laterales en la primera sesión postoperatoria donde las respectivas

medias fueron: 30,73; 6,00 y 2,01.

El comentario anterior explica que, a pesar de las diferencias comentadas, no hubiese significación estadística ni en el número de desplazamientos ($H = 5,645$; $H = 0,739$; $H = 0,148$) ni en el número de cuadrados por desplazamiento ($H = 3,410$; $H = 3,714$; $H = 1,761$).

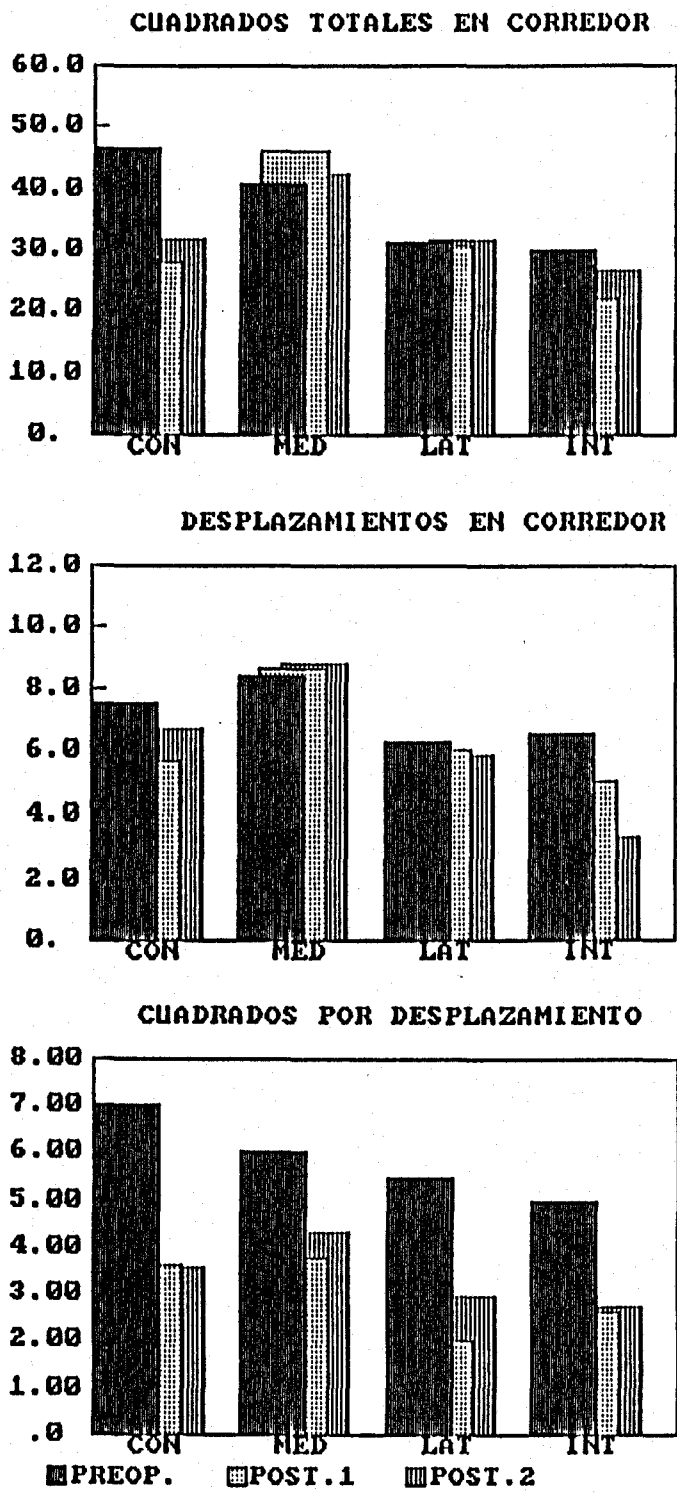


Figura 14

3.7.2 Exploración

Los resultados relativos al tiempo, expresado en segundos, en que los animales presentaron pautas exploratorias en el corredor se recogen en la Tabla XIX y en la parte superior de la Figura 15. El resultado más destacado es que en la segunda sesión postoperatoria, los tres grupos de animales lesionados presentaron una disminución significativa de la exploración, con mayor significación en las mediales e intermedias que en las laterales, con la particularidad de que la disminución fue ya altamente significativa en las mediales.

Comparando los resultados obtenidos en corredor con los de campo abierto se observa que, por el contrario, en éste último enclave la disminución fue más semejante en los distintos grupos de animales lesionados y la variabilidad entre individuos mayor que en el corredor. En definitiva, la disminución de la exploración se demostró mejor en el corredor que en el campo abierto.

Desde el punto de vista estadístico, en la sesión preoperatoria no se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos ($H = 5,284$), pero ya en la sesión primera después de la intervención aparecieron diferencias significativas, por una parte, de las mediales comparadas con las controles ($H = 8,318$; $p < 0,01$) y, por otra, de las laterales comparadas con las controles ($H = 4,592$; $p < 0,05$), no encontrándose diferencias significativas entre los restantes grupos. En la segunda sesión

postoperatoria se encontraron diferencias significativas entre las mediales frente a las controles ($H = 6,799$; $p < 0,01$), entre laterales comparadas con las controles ($H = 6,102$; $p < 0,02$) y entre las intermedias frente a las controles ($H = 8,064$; $p < 0,01$), no encontrándose tampoco diferencias significativas entre los distintos grupos de las lesionadas.

TABLA XIX

EXPLORACION EN CORREDOR (s)

SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	137,9 ± 1,39	129,3 ± 18,07	105,7 ± 12,80
Mediales	139,1 ± 21,38	41,8 ± 12,51 ***	45,4 ± 12,69 ***
Laterales	86,4 ± 15,38	65,5 ± 14,95 *	50,9 ± 11,94 **
Intermedias	141,2 ± 24,71	91,2 ± 19,16	37,5 ± 9,65 ***

media ± error estándar de la media

* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.01$, comparadas a controles.

En la Tabla XX y en la parte inferior de la Figura 15 se presentan los resultados relativos al número de episodios (frecuencia) de exploración sobre las patas traseras, contabilizándose como tales no sólo los "rearings" sino también cuando el animal se apoyó en la pared de enclave explorándola.

TABLA XX

EPISODIOS DE EXPLORACION SOBRE PATAS TRASERAS
EN CORREDOR

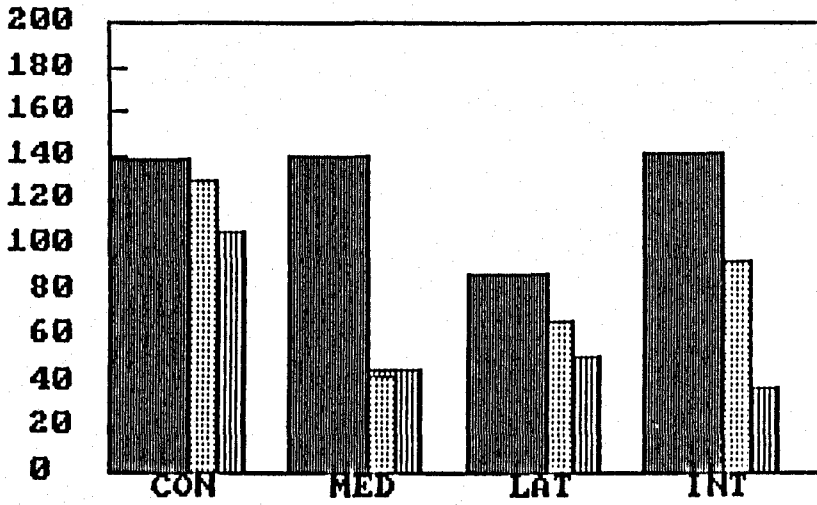
SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	10,85±1,07	5,00±1,07	7,50±1,61
Mediales	9,82±0,82	11,18±2,73	9,55±2,63
Laterales	7,00±1,20	4,09±1,50	6,36±1,82
Intermedias	8,25±1,56	5,25±1,97	6,37±2,24

media ± error estándar de la media

Aunque las diferencias no fueron significativas ($H = 5,625$; $H = 2,963$ y $H = 0,943$) debe destacarse que al igual que se observó en el campo abierto, se cuantificó un aumento del número de episodios de exploración sobre las patas traseras en los animales lesionados en el núcleo accumbens medial mientras que en los restantes grupos experimentales (controles, laterales e intermedios) hubo una disminución aunque no tan regular como en el campo abierto puesto que en este enclave la mayor disminución se encontró en la primera sesión postoperatoria, precisamente aquella en la que el aumento en las mediales fue mayor.

EXPLORACION EN CORREDOR (s)



EXPLORACION SOBRE PATAS TRASERAS (f)

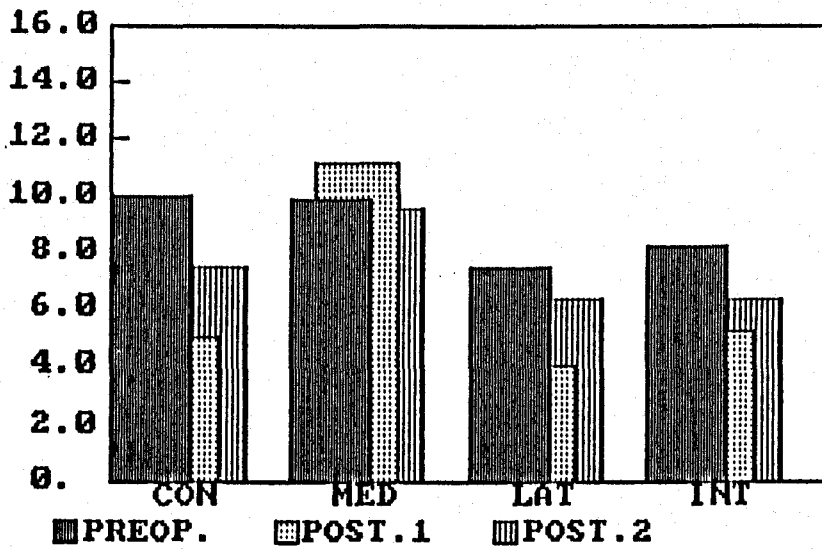


Figura 15

3.7.3 Otras pautas de comportamiento

Los resultados relativos a la pauta de autolimpieza se incluyen en la Tabla XXI y en la parte superior de la Figura 16. A diferencia de lo ocurrido en el campo abierto en el que los animales controles presentaron esta pauta de forma similar a lo largo de la experimentación, en el corredor se observó una pronunciada disminución que fue semejante en las lesionadas laterales. Por el contrario las mediales mostraron un sucesivo incremento mientras que en las intermedias se modificó poco esta pauta.

Tales resultados motivaron que en la sesión preoperatoria no se encontraran diferencias significativas entre los distintos grupos ($H = 2,811$) y tampoco en la primera postoperatoria ($H = 3,051$). Sin embargo, en la segunda sesión postoperatoria, aparecieron diferencias significativas entre mediales y controles por un lado ($H = 6,014$; $p < 0,02$) y entre mediales frente a laterales por otro ($H = 4,314$; $p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas entre laterales frente controles ($H = 0,001$) ni entre intermedias frente a las controles ($H = 1,266$).

TABLA XXI

AUTOLIMPIEZA EN CORREDOR

SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	27,8± 6,47	17,8±5,64	5,0± 1,68
Mediales	15,4± 4,67	20,0±7,02	25,4± 6,33 C**
Laterales	29,0±10,07	14,5±9,20	7,2±13,17 M*
Intermedias	12,5± 5,23	16,2±8,06	11,2± 4,49

media ± error estándar de la media

* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, respecto a controles (C) y mediales (M)

Respecto al tiempo que los animales permanecieron inmóviles en el corredor, expresado en segundos, se puede comprobar en la Tabla XXII y parte media de la Figura 16 que en general este tiempo fue mayor conforme se sucedieron las sesiones experimentales; no obstante, deben señalarse dos hechos que son que la inmovilidad presentó mayor duración en todos los grupos en el corredor que en el campo abierto y que también en el corredor fueron las lesionadas laterales las que presentaron mayor inmovilidad, llegando en la segunda sesión postoperatoria a permanecer inmóviles como media el 65,47 % del tiempo total que duró la sesión. A pesar de las diferencias señaladas no hubo significación estadística en las mismas ($H = 4,619$; $H = 2,862$; $H = 3,667$).

TABLA XXII

TIEMPO INMOVIL EN CORREDOR (s)

ANIMALES	SESIONES EXPERIMENTALES		
	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	58,6±14,83	108,5±24,21	134,2±21,81
Mediales	81,8±13,87	126,3±27,26	136,4±28,52
Laterales	74,5±16,98	169,1±28,88	196,4±24,69
Intermedias	100,0±18,88	166,3±27,61	160,0±32,42

media ± error estándar de la media

En la Tabla XXIII y parte inferior de la Figura 16 se recoge el número de bolos fecales observados durante las sesiones con el corredor. Las diferencias entre grupos no fueron significativas en ninguna de las sesiones experimentales ($H = 2,716$; $H = 0,290$ y $H = 1,127$); no obstante, hay que destacar que el incremento observado a lo largo de la experimentación fue más regular para todos los grupos experimentales en el corredor que en el campo abierto, lo que explica que en el último se encontraran diferencias significativas en las intermedias (véase Tabla XV).

TABLA XXIII

NUMERO DE BOLOS FECALES EN CORREDOR

SESIONES EXPERIMENTALES			
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	2,00±0,45	2,78±0,48	3,64±0,72
Mediales	1,18±0,40	2,64±0,66	4,36±0,66
Laterales	1,45±0,51	3,18±0,82	4,18±0,72
Intermedias	2,25±0,63	3,50±1,11	3,50±0,92

media ± error estándar de la media

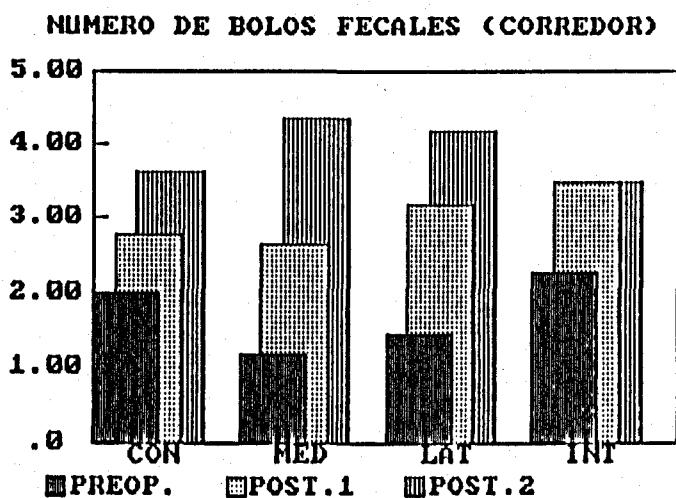
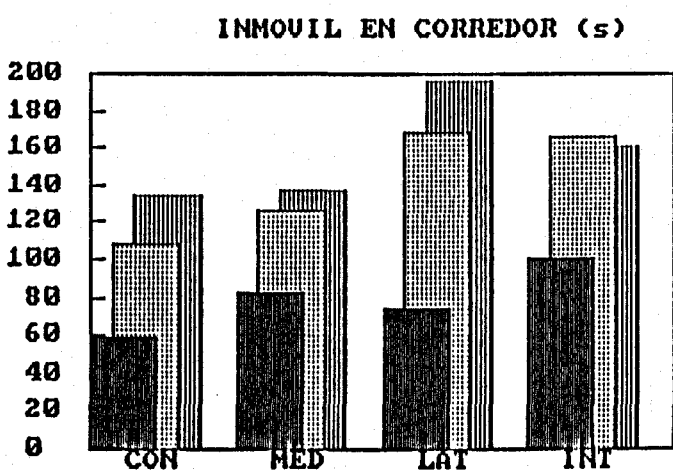
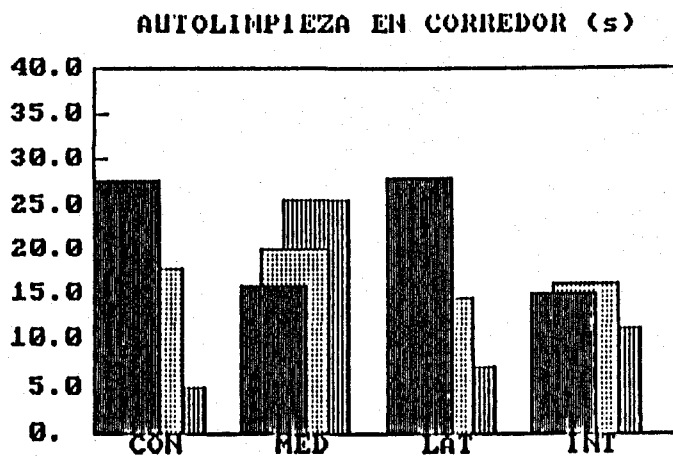


Figura 16



3.8 LATERALIZACION

Dada la naturaleza de la lateralización de las funciones cerebrales se decidió presentar en el mismo apartado tanto los resultados obtenidos en el campo abierto como en el corredor; resultados que se recogen en las Tablas XXIV y XXV y en la Figura 17, en la que se presentan los valores del índice de lateralización (véase apartado 2.6 en Material y métodos) a partir de una línea horizontal media correspondiente al valor cero que indica ausencia de lateralización. Los valores positivos, por encima de la citada línea, representan lateralización derecha y los negativos, bajo ella, lateralización izquierda.

Una primera observación derivada de los datos obtenidos en la sesión preoperatoria es que los animales utilizados en la presente observación mostraron en ambos enclaves, campo abierto y corredor, una ligera preferencia direccional hacia la derecha, algo más evidente en el corredor que en el campo abierto; así pues, el índice de lateralización para todos los animales en los dos enclaves fue 0,16 y 0,09 respectivamente. Lateralización derecha que se incrementó en los animales controles en el campo abierto pero especialmente en el corredor.

La lesión del núcleo accumbens modificó el valor del índice de lateralización de forma diferente en los distintos grupos de animales lesionados. Así, en las intermedias se mantuvo la lateralización derecha en ambos

enclaves, por el contrario en las lesionadas laterales se encontró cambio de lateralización tanto en el campo abierto como en el corredor. Las modificaciones en las mediales fueron menos consistentes puesto que junto a una mayor lateralización derecha en el campo abierto mostraron valores de signo opuesto en las dos sesiones postoperatorias realizadas en el corredor.

TABLA XXIV

LATERALIZACION EN CAMPO ABIERTO (L)

SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	0,04±0,11	0,14±0,21	0,06±0,22
Mediales	0,12±0,10	0,33±0,34 L*	0,39±0,18L*
Laterales	0,12±0,16	-0,38±0,25 M*	-0,59±0,36M*
Intermedias	0,06±0,24	0,45±0,50	0,31±0,19

media ± error estándar de la media

* $p < 0.05$, laterales frente a mediales

El análisis estadístico demostró que en el campo abierto (Tabla XXIV) no existieron diferencias significativas entre grupos en la sesión preoperatoria ($H = 0,728$); sin embargo, en la primera sesión tras la intervención las lesionadas laterales presentaron una diferencia direccional estadísticamente significativa

respecto a las mediales ($H = 3,842$; $p < 0,05$) no encontrándose otras diferencias entre los distintos grupos; en la segunda sesión postoperatoria también se encontró la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre mediales y laterales ($H = 4,932$; $p < 0,05$).

TABLA XXV

LATERALIZACION EN CORREDOR (L)

SESIONES EXPERIMENTALES			
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	0,34±0,14	0,46±0,19	0,47±0,19
Mediales	0,01±0,15	0,13±0,22	-0,30±0,17 **
Laterales	0,00±0,20	-0,08±0,26	-0,16±0,17 *
Intermedias	0,02±0,26	0,22±0,16	0,14±0,10

media ± error estándar de la media

* $p < 0,05$ y ** $p < 0,02$ respecto a las controles.

Por otra parte, en el corredor (Tabla XXV) tras comprobar que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos en la sesión preoperatoria ($H = 0,656$), en la primera sesión postoperatoria tampoco se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas a pesar de que, como en el campo abierto, las lesionadas laterales presentaron una lateralización de signo contrario a los restantes grupos; en la segunda sesión postoperatoria, tanto las mediales

como las laterales presentaron diferencias significativas respecto a las controles ($H = 5,677$; $p < 0,02$ y $H = 4,034$; $p < 0,05$).

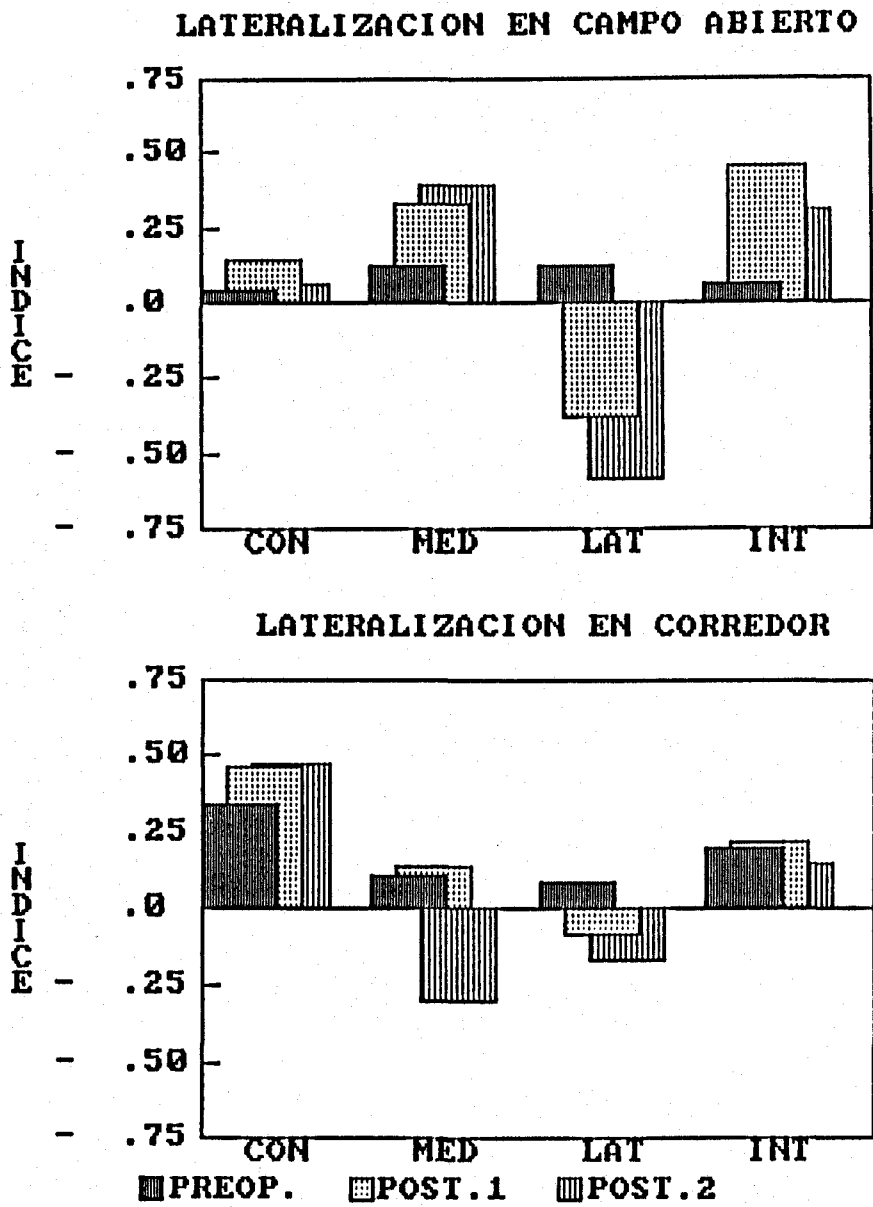


Figura 17

3.9 COMPORTAMIENTO REACTIVO

En la Tabla XXVI y Figura 18 se puede comprobar que mientras en los animales controles se mantuvo o disminuyó el índice de reactividad conforme se sucedieron las sesiones experimentales, en los animales lesionados, especialmente en los laterales, éste índice aumentó.

TABLA XXVI

INDICE DE REACTIVIDAD

ANIMALES	SESIONES EXPERIMENTALES		
	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	4,36±0,39	4,36±0,47	3,45±0,39
Mediales	4,82±0,38	6,55±0,54 *	5,27±0,36 **
Laterales	4,45±0,41	6,27±0,70 **	6,64±0,43 ***
Intermedias	5,25±0,69	5,50±0,39	6,00±0,25 **

media ± error estándar de la media

* $p < 0.02$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ respecto a los controles.

En la sesión preoperatoria no se encontraron diferencias significativas entre grupos ($H = 1,214$). Por el contrario, en la primera sesión después de la intervención en la que apareció un incremento de la reactividad en los animales con lesión en el núcleo

accumbens medial y también en los lesionados lateralmente , el incremento fue estadísticamente significativo en ambos casos ($H = 5,499$; $p < 0,02$ y $H = 7,567$; $p < 0,01$ respectivamente); los animales lesionados en la zona intermedia del núcleo accumbens no presentaron diferencias respecto a los controles ($H = 2,171$). En la última sesión experimental, segunda después de la intervención, los tres grupos de animales lesionados presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles ($H = 7,547$; $p < 0,01$ en las mediales; $H = 13,931$; $p < 0,001$ en las laterales y $H = 7,456$; $p < 0,01$ en la intermedias)

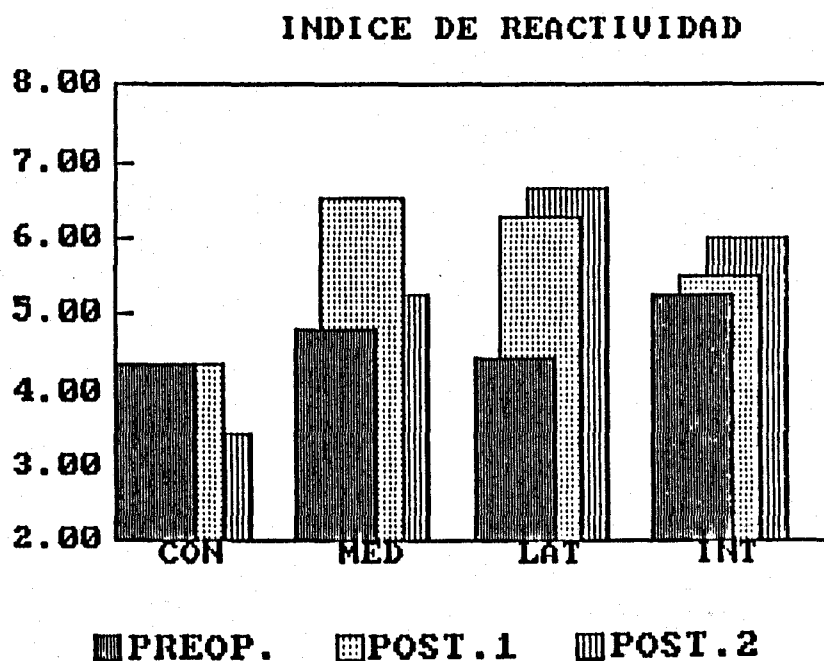


Figura 18

3.10 COMPORTAMIENTO EN LA PROPIA JAULA FRENTE AL RATON

Los resultados que se presentan a continuación se refieren al comportamiento de las ratas en presencia de otro animal, diferencia fundamental respecto a los hasta ahora presentados. Por ello se tuvo que prestar especial atención a los aspectos sociales y agresivo-muricidas del comportamiento.

Con este diseño experimental descrito en Material y métodos, se obtuvieron datos de doble índole: los relativos al comportamiento social interespecie y agonístico-muricida propiamente dicho y, por otra parte, resultados generales relativos a la ocupación del tiempo por parte del animal en distintas pautas de conducta individuales

3.10.1 Comportamiento muricida

Hay que señalar que, de los animales utilizados en este trabajo, todos menos uno presentaron a lo largo de la primera sesión experimental alguna pauta de ataque al ratón, aunque sólo el 27 % de ellos llegaron a matarlo en dicha sesión. No obstante ha de señalarse que también en este paradigma hubo una apreciable variabilidad entre animales.

Ataques al ratón.- En la Tabla XXVII y parte superior de la figura 19 se puede observar que el número de ataques presentados por cada grupo experimental se fue haciendo

menor a lo largo de las sesiones experimentales tanto en los controles como en los lesionados laterales e intermedios, mientras que, por el contrario, en los mediales, el número de ataques aumentó después de la sesión.

TABLA XXVII

COMPORTAMIENTO EN LA JAULA FRENTE AL RATON

NUMERO DE ATAQUES AL RATON

SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	3,00±0,60	1,71±0,38	2,28±0,47
Mediales	2,00±0,41	3,73±0,85 I*	3,27±0,90
Laterales	3,00±0,74	1,63±0,45	2,45±0,66
Intermedias	2,37±0,70	1,00±0,30 M*	2,62±0,58

media ± error estándar de la media

* $p < 0.05$ mediales (M) respecto a las intermedias (I)

En la sesión preoperatoria no se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos ($H = 1,8318$). En la primera sesión después de la intervención aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar todos los grupos experimentales ($H = 6,666$), al comparar las mediales con las intermedias se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($H = 5,018$; $p < 0,05$). En la segunda sesión después de la intervención,

por el contrario, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Latencia para el primer ataque.- El tiempo que tardaron los animales que atacaron al ratón en realizar el primer ataque fue medido en cada sesión. Los resultados obtenidos, expresados como latencia en segundos para el primer ataque, se incluyen en la Tabla XXVIII y en la parte inferior de la Figura 19.

Se puede observar que, a pesar de las diferencias entre grupos, tanto en los animales controles como en los intermedios la latencia para el primer ataque se fue acortando en las sucesivas sesiones experimentales, se mantuvo en las laterales y, por el contrario, se incrementó en los animales con lesión medial del núcleo accumbens. Debe destacarse que precisamente la latencia para el primer ataque se hizo mayor en el único grupo experimental en el que se presentó tras la lesión un incremento del número de ataques al ratón (Figura 19).

En la primera sesión antes de la intervención no se encontraron diferencias significativas entre los cuatro grupos ($H = 4,526$). En la primera sesión después de la intervención hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las mediales y las controles ($H = 6,985$; $p < 0,01$), diferencia que también se mantuvo en la última sesión experimental ($H = 3,776$; $p < 0,05$).

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en ninguna de las sesiones experimentales

TABLA XXVIII

COMPORTAMIENTO EN LA JAULA FRENTE AL RATON

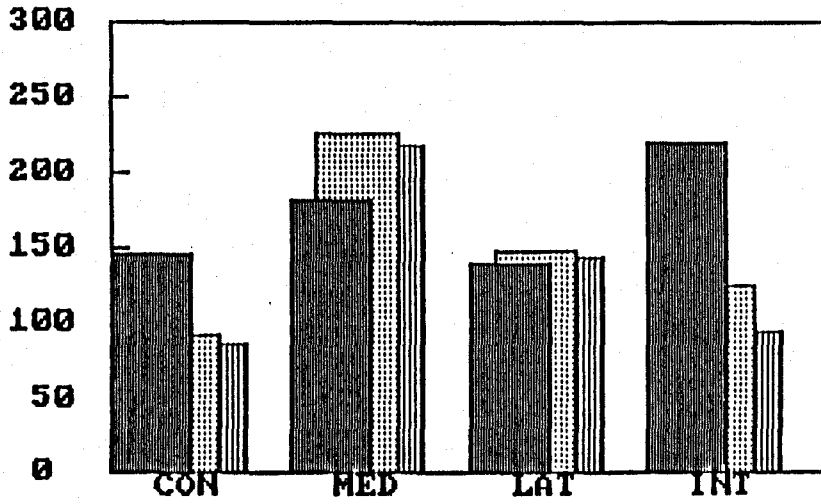
TIEMPO DE LATENCIA PARA EL PRIMER ATAQUE (s)

ANIMALES	SESIONES EXPERIMENTALES		
	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	146,42±18,47	92,31±22,24	86,92±24,83
Mediales	185,45±15,44	226,00±39,13 *	217,27±28,60 *
Laterales	140,45±21,50	148,89±41,86	144,54±38,97
Intermedias	223,75±31,98	125,00±28,54	95,28±27,92

media ± error estándar de la media

* p<0.01, respecto a las controles

LATENCIA PARA EL PRIMER ATAQUE



NUMERO DE ATAQUES AL RATON

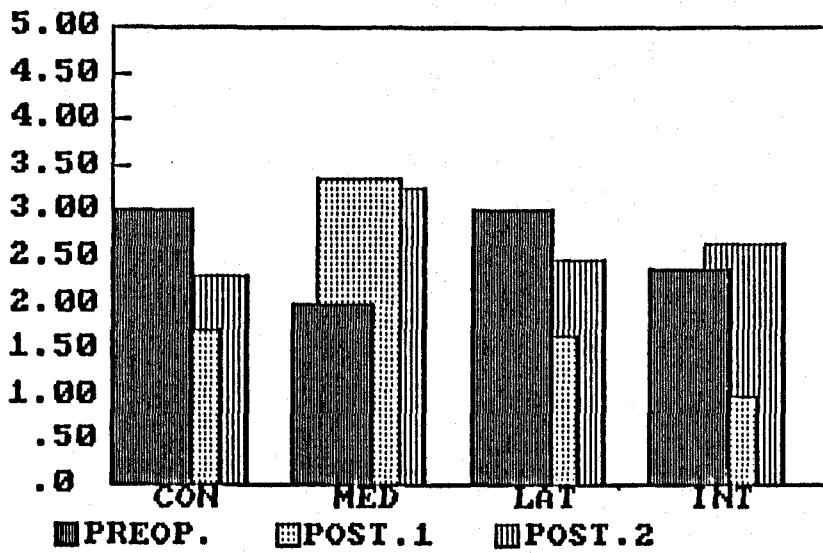


Figura 19

Comportamiento durante la latencia para el primer ataque.-

Un aspecto importante en el estudio del comportamiento de las ratas en sus propias jaulas frente al ratón fue el determinar las pautas que presentaron desde la introducción del ratón hasta el primer ataque al mismo; es decir, el comportamiento durante la latencia previamente comentada.

Dado que se pretendió comparar los comportamientos presentados, no en sesiones de duración fija, sino durante el tiempo de latencia, y éste fué distinto como se ha presentado, se recurrió a expresar los resultados como porcentaje del tiempo de latencia durante el que se observó una determinada pauta. Por tanto, por ejemplo, un valor de 34,74 en el tiempo dedicado a la exploración durante la latencia, indica que los animales controles estuvieron explorando durante el 34,74 % de los 146,42 segundos de latencia para el primer ataque. A pesar de tratarse de porcentajes, también se utilizó el test de Kruskal-Wallis para calcular la significación estadística, pero no se incluyen en las tablas los errores estándar de la media.

El análisis estadístico demostró que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos en la sesión primera ($H = 2,622$). En la primera sesión después de la intervención, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, ni de las controles frente a las lesionadas en general ni comparando cada grupo con las controles; así por ejemplo, no hubo diferencias entre controles frente a mediales ($H =$

1,113), ni entre controles frente a laterales ($H = 1,704$).

Durante la tercera sesión experimental aparecieron diferencias significativas entre las mediales comparadas con las controles ($H = 11,331$; $p < 0,001$) y también entre las laterales y las intermedias comparadas con las controles ($H = 5,023$; $p < 0,05$ y $H = 11,454$; $p < 0,001$ respectivamente). Asimismo, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre mediales frente a laterales ($H = 4,430$; $p < 0,05$) y entre laterales frente a intermedias ($H = 7,197$; $p < 0,01$).

Los resultados del porcentaje del tiempo de latencia que los animales dedicaron a la exploración se recogen en la forma antes mencionada en la Tabla XXIX y en la parte superior de la Figura 20. En ellas se puede observar cómo la exploración durante la latencia se incrementó de forma notable proporcionalmente en los animales controles; debe señalarse que el incremento de los porcentajes se debió a que el tiempo total dedicado a la exploración se mantuvo estable e incluso se incrementó ligeramente a lo largo de las tres sesiones experimentales (50,87; 53,00 y 66,29) pero como la latencia disminuyó a lo largo de la experimentación (146,42; 92,31 y 86,92), se produjo un importante incremento en porcentaje (34,74; 57,41 y 76,28).

En los lesionados laterales e intermedios el porcentaje de latencia dedicado a la exploración no sufrió modificaciones en su conjunto; mientras que, por el contrario, hubo una disminución en las lesionadas mediales.

TABLA XXIX

PORCENTAJE DEL TIEMPO DE LATENCIA DEDICADO A LA EXPLORACION

SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	34,74	57,41	76,28
Mediales	25,84	16,08	10,63 C*** L*
Laterales	30,08	25,56	27,64 C* I**
Intermedias	18,33	35,00	11,33 C***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, respecto a controles (C), laterales (L) e intermedias (I).

El tiempo que durante la latencia para el primer ataque los animales permanecieron inmóviles (Tabla XXX y Figura 20) fue similar en la primera sesión para cada uno de los grupos experimentales. Es de destacar que mientras los animales controles y los lesionados laterales aumentaron el porcentaje del tiempo de latencia dedicado a ésta pauta a lo largo de las sesiones experimentales, los animales con lesión del núcleo accumbens, tanto medial como intermedia disminuyeron el porcentaje de tiempo dedicado a esta pauta aunque la disminución fue más acusada en las primeras. Tanto durante la primera sesión como

durante la primera sesión después de la intervención, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos experimentales ($H = 2,250$ y $H = 0,532$ respectivamente). Durante la última sesión experimental, aunque no aparecieron diferencias significativas entre los cuatro grupos, ni entre las controles frente a mediales, laterales e intermedias ($H = 1,743$, $H = 1,711$ y $H = 2,091$ respectivamente), existieron diferencias estadísticamente significativas entre mediales y laterales ($H = 6,804$; $p < 0,01$).

TABLA XXX

PORCENTAJE DEL TIEMPO DE LATENCIA PRESENTANDO INMOVILIDAD

SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	16,29	34,65	38,56
Mediales	15,60	12,92	6,76 L**
Laterales	20,45	12,95	33,70 M**
Intermedias	16,19	16,00	13,26

media \pm error estándar de la media

** $p < 0,01$ respecto a los laterales (L) y mediales (M)

Lo más destacado de los resultados obtenidos relativos al porcentaje del tiempo de latencia dedicado a la autolimpieza (Tabla XXX y parte inferior de la Figura 20) es el extraordinario incremento observado en las lesionadas intermedias que se debió por una parte, a un incremento real de tiempo absoluto (21,41 y 15,33 s en las sesiones postoperatorias frente a 7,59 s en la preoperatoria) junto a una disminución de la latencia (125,00 y 95,28 s en las sesiones postoperatorias frente a 223,75 s en la preoperatoria). Además se ha de destacar que mientras que en las controles esta pauta estuvo ausente en algunos casos, en las lesionadas mediales se observó un incremento significativo aunque sin llegar a igualar el observado en las intermedias.

En la primera sesión antes de la intervención no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($H = 1,129$). Durante la sesión primera después de la intervención, hubo un claro aumento en las intermedias.

Durante la tercera sesión, se mantuvieron estas diferencias y así las encontramos entre las mediales comparadas con las controles ($H = 8,273$; $p < 0,01$) y entre las mediales comparadas con las laterales ($H = 3,776$; $p < 0,05$).

TABLA XXXI

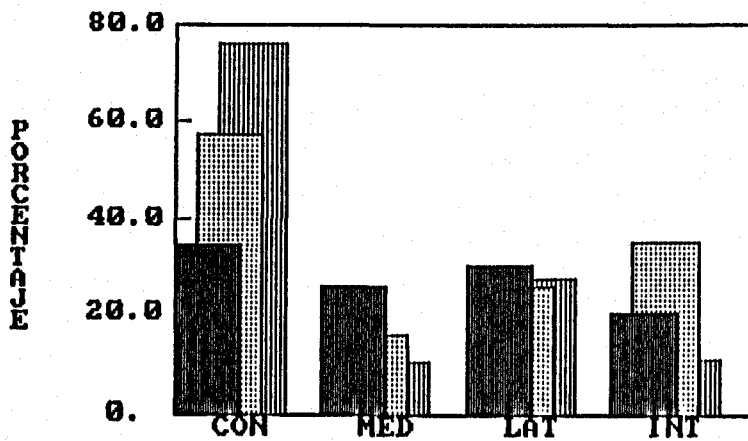
PORCENTAJE DE TIEMPO DE LATENCIA DEDICADO A LA AUTOLIMPIEZA

SESIONES EXPERIMENTALES

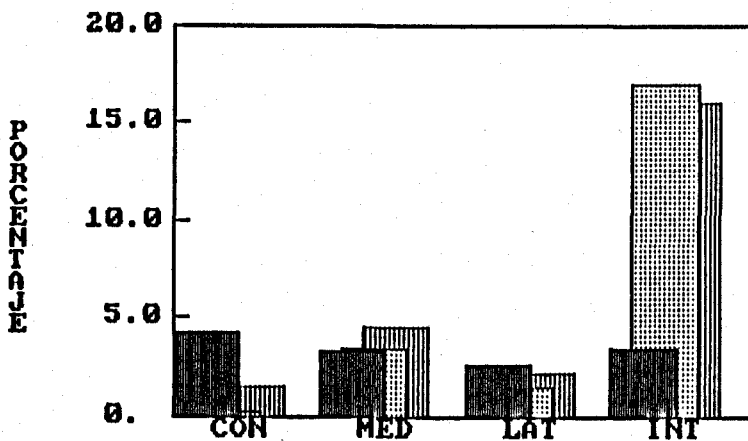
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	4,28	0,21	1,51
Mediales	3,24	3,48 C***	4,46 C**
Laterales	2,67	1,52 C**	2,16 M*
Intermedias	3,39	17,00 C***	16,00

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ respecto a controles (C) y mediales (M)

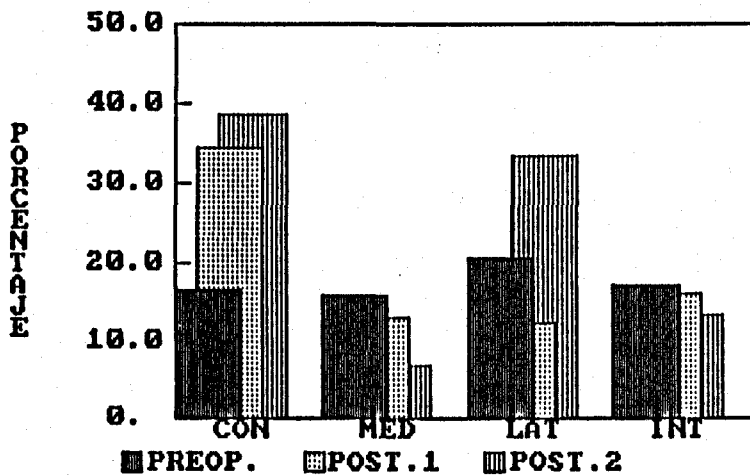
LATENCIA PRIMER ATAQUE: EXPLORACION



LATENCIA PRIMER ATAQUE: AUTOLIMPIEZA



LATENCIA PRIMER ATAQUE: INMOVIL



■ PREOP. ■ POST.1 ■ POST.2

Figura 20



3.10.2 Comportamiento individual

Para su presentación se comenzará por aquellas que no implicaron desplazamiento de los animales (inmóvil y autolimpieza) para posteriormente incluir los datos relativos a deambulación y exploración así como la relación entre ambos. Debe recordarse que, en este caso, a diferencia de lo realizado en el epígrafe de Comportamiento durante la latencia para el primer ataque, los valores que se presentan corresponden al tiempo total, expresado en segundos, durante el que los animales presentaron una pauta determinada a lo largo de los diez minutos que duró cada una de las sesiones.

Inmóvil.- Al contrario de lo que se observó en los otros enclaves (campo abierto, Figura 13; corredor, Figura 16), los animales controles en su propia jaula frente al ratón, disminuyeron progresivamente el tiempo que permanecieron inmóviles a lo largo de las sesiones experimentales, (Tabla XXXII y parte superior de la Figura 21) generalmente debido a una mayor dedicación a pautas sociales y aunque no aparecieron diferencias significativas entre los cuatro grupos hay que destacar que los lesionados laterales modificaron muy poco el tiempo de inmovilidad en las distintas sesiones experimentales; hay que señalar aquí que también en los dos paradigmas experimentales anteriores (campo abierto y corredor), fue este grupo el que aumentó más significativamente el tiempo de inmovilidad. El estudio estadístico demostró que no existieron diferencias significativas entre grupos ni en la primera sesión ($H =$

2,806) ni en las dos sesiones siguientes a la intervención (H = 2,049 y H = 3,319 respectivamente).

TABLA XXXII

COMPORTAMIENTO EN LA JAULA FRENTE AL RATON

TIEMPO INMOVIL (s)

SESIONES EXPERIMENTALES			
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	72,50±21,79	48,21±12,64	28,57± 5,79
Mediales	127,73±38,16	111,82±42,64	35,45±12,01
Laterales	116,82±43,68	116,36±48,02	93,64±28,17
Intermedias	100,62±24,27	41,25±15,35	62,50±32,10

media ± error estándar de la media

Autolimpieza.- Aunque el mayor interés del estudio de esta pauta derivó de su posible significación preagresiva y por tanto fue detalladamente estudiada durante la latencia para el primer ataque, también se contabilizó como pauta de conducta individual durante toda la sesión experimental (Tabla XXXIII y parte inferior de la Figura 21)

Mientras que en los datos relativos al periodo previo al primer ataque se comprobó como esta pauta presentó diferencias de duración en algunos grupos de animales lesionados (intermedias y mediales), sin embargo, al contabilizar el tiempo total dedicado a esta pauta durante las distintas sesiones se observaron valores similares

tanto entre los grupos como entre las distintas sesiones. Así, además de no encontrar diferencias significativas entre los grupos en la primera sesión ($H = 4,999$, comparando los cuatro grupos experimentales), tampoco se encontraron diferencias significativas en las dos sesiones siguientes a la intervención ($H = 2,751$ y $H = 5,887$ respectivamente).

TABLA XXXIV

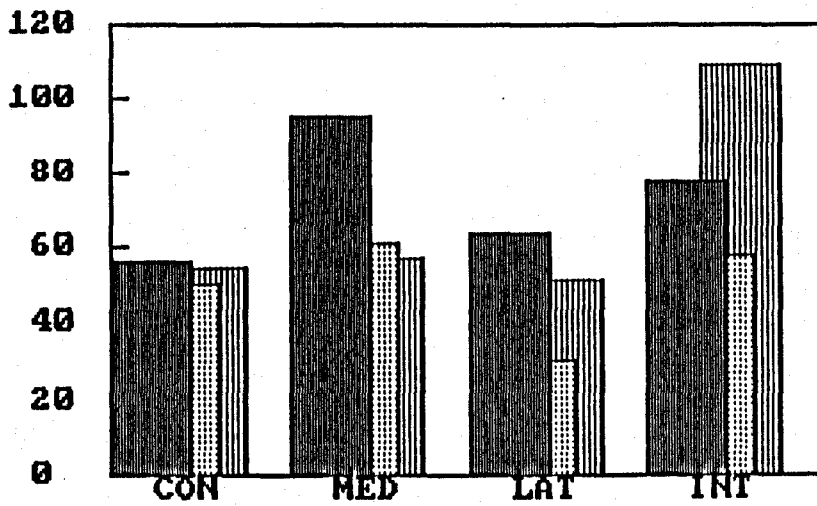
COMPORTAMIENTO EN LA JAULA FRENTE AL RATON

AUTOLIMPIEZA (s)

SESIONES EXPERIMENTALES			
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	55,71±12,23	50,00± 8,22	54,28±16,38
Mediales	95,45±16,49	60,90±17,30	56,36±15,48
Laterales	63,63±20,78	30,64± 7,41	50,64±11,41
Intermedias	77,50±10,27	57,50±15,88	109,37±19,00

media ± error estándar de la media

FRENTE AL RATON: AUTOLIMPIEZA (s)



FRENTE AL RATON: T. INMOVIL (s)

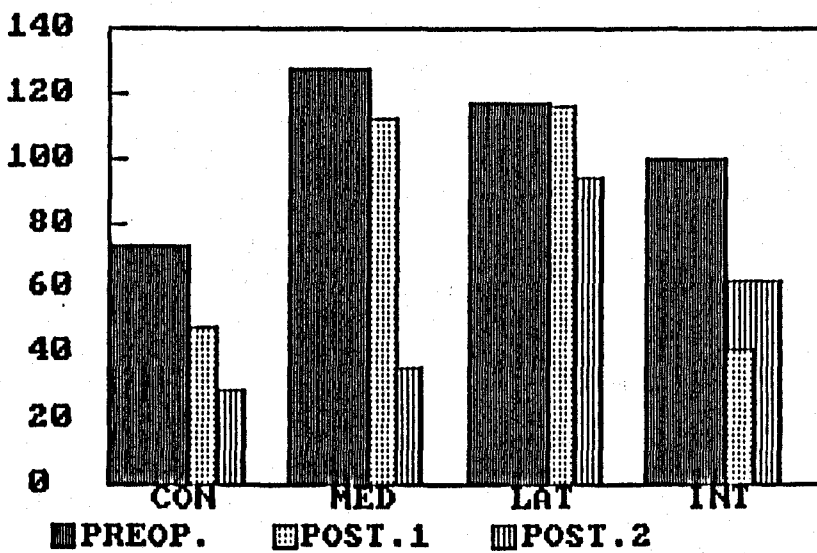


Figura 21

Deambulación simple.— El tiempo total de deambulación simple en la primera sesión experimental (Tabla XXXIV y parte superior de la Figura 22) fue de una duración similar en los cuatro grupos de animales, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($H = 1,395$).

Sin embargo, tras la intervención todos los animales lesionados mostraron un incremento significativo del tiempo dedicado a esta pauta respecto a las controles: mediales ($H = 12,053$; $p < 0,001$), laterales ($H = 9,204$; $p < 0,01$) e intermedias ($H = 13,411$; $p < 0,001$). Estas diferencias estadísticamente significativas se mantuvieron en la última sesión experimental ($H = 18,225$; $p < 0,001$ para las mediales respecto a las controles, $H = 3,965$; $p < 0,05$ las laterales y $H = 9,804$; $p < 0,01$ las intermedias).

TABLA XXXIV

COMPORTAMIENTO EN LA JAULA FRENTE AL RATON

DEAMBULACION SIMPLE (s)

SESIONES EXPERIMENTALES			
ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	16,43±1,85	20,71±1,66	17,50± 2,61
Mediales	16,36±2,32	55,91±7,57***	70,00± 7,41***
Laterales	18,63±2,32	47,91±6,64**	51,36±11,48*
Intermedias	13,75±2,12	41,75±3,73***	40,63± 5,19**

media ± error estándar de la media

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Exploración.— En la jaula frente al ratón al igual que en el campo abierto y el corredor, se observó tras la intervención una disminución significativa de las pautas exploratorias por parte de los animales lesionados. Los valores recogidos en la Tabla XXXV y parte inferior de la Figura 22 engloban la exploración de la jaula fuese o no acompañada de deambulación, pero obviamente no se incluyen otras pautas exploradoras con significado conductual distinto, como el reconocimiento con olfateo del ratón o la exploración de los genitales externos del mismo.

En la primera sesión no se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos del tiempo dedicado a la exploración ($H = 0,841$). En la sesión primera después de la intervención ya se presentó una disminución global del tiempo dedicado a la exploración en todas las lesionadas, pero solo las lesionadas mediales presentaron diferencias estadísticamente significativas ($H = 5,315$; $p < 0,05$).

Durante la última sesión por el contrario, la disminución de la exploración se hizo estadísticamente significativa en todos los grupos frente a los controles ($H = 12,323$; $p < 0,001$ para las mediales; $H = 10,823$; $p < 0,01$ para las laterales y $H = 10,757$; $p < 0,01$ para las intermedias).

TABLA XXXV

COMPORTAMIENTO EN LA JAULA FRENTE AL RATON

EXPLORACION (s)

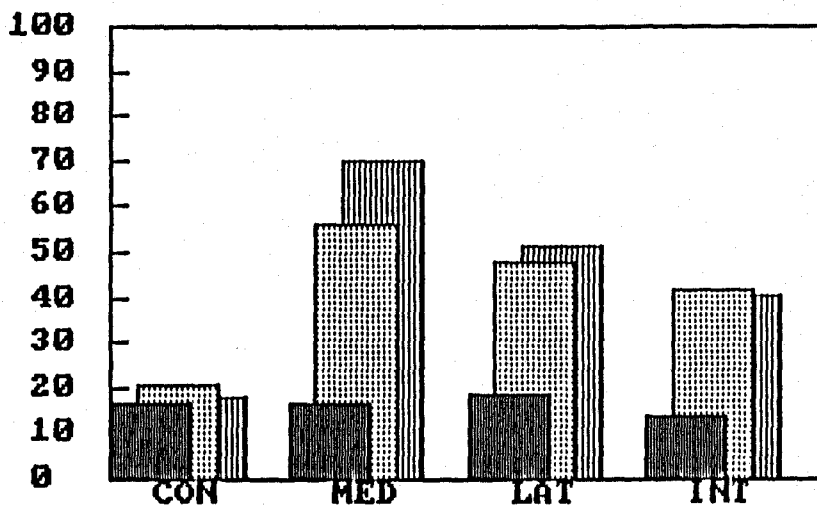
SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	153,36±15,96	157,57±22,24	175,36±21,14
Mediales	161,81±19,74	79,55±13,90*	51,36± 7,18***
Laterales	155,00±23,69	93,82±14,90	58,15± 7,77**
Intermedias	185,00±26,28	86,87±15,13	45,62± 8,72**

media ± error estándar de la media

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

FRENTE AL RATON: DEAMBULACION SIMPLE (s)



FRENTE AL RATON: EXPLORACION (s)

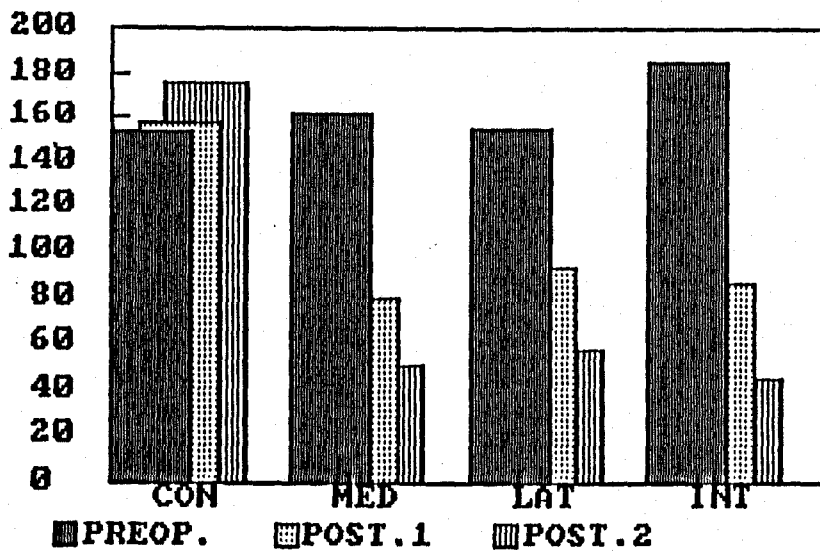


Figura 22

3.10 Deambulaci3n, exploraci3n y "actividad locomotora"

Uno de los resultados m3s importantes en relaci3n con los objetivos de 3ste trabajo fue que se pudo comprobar que la metodolog3a empleada permiti3 detectar con mayor fiabilidad las modificaciones de la denominada "actividad locomotora". Para demostrarlo, se proceder3 por una parte, a englobar a los tres grupos de animales con lesi3n del n3cleo accumbens en un solo grupo denominado "lesionados" (n=30) y por otra a realizar el an3lisis estad3stico de los lesionados respecto a los controles (n=14) en dos formas distintas; en la primera, separando la deambulaci3n simple y la exploraci3n, como se ha realizado anteriormente, y en la segunda, combinando ambas como "actividad locomotora".

Los resultados se recogen en la Tabla XXXVII y Figura 23 y en ellas se observa que, durante la primera sesi3n no se observaron diferencias significativas entre el tiempo que dedicaron los distintos grupos a la exploraci3n ($H = 0,229$). Durante la primera sesi3n despu3s de la intervenci3n apareci3 una diferencia significativa ($H = 6,699$; $p < 0,01$), que se hizo a3n mayor durante la 3ltima sesi3n experimental ($H = 18,855$; $p < 0,001$).

Del mismo modo, aunque en sentido opuesto, el tiempo dedicado a la deambulaci3n durante la primera sesi3n fu3 semejante entre los controles y los lesionados en general ($H = 0,180$); sin embargo, durante la primera sesi3n despu3s de la intervenci3n, aparecieron diferencias entre ambos grupos ($H = 18,790$; $p < 0,001$), manteni3ndose esta diferencia durante la 3ltima sesi3n ($H = 16,614$; $p < 0,001$).

Si se suman los tiempos dedicados a deambulación simple y a deambulación con exploración, se comprueba como tanto en la primera sesión como en la sesión después de la intervención, no aparecen ningún tipo de diferencias estadísticamente significativas ($H = 0,005$ y $H = 2,327$ respectivamente); sólo al final de la experimentación, en la última sesión, aparece una diferencia entre los dos grupos, a favor de una ligera disminución del total de la actividad locomotora en las lesionadas ($H = 7,853$; $p < 0,01$).

Los resultados obtenidos demuestran que la lesión del núcleo accumbens produjo un incremento significativo de la deambulación y por el contrario, una disminución también significativa de la exploración. Es de destacar que, de haberse considerado globalmente la actividad locomotora, como se hace usualmente, la disminución en la actividad locomotora exploratoria hubiese enmascarado en gran medida el aumento que se produjo en la actividad locomotora simple sin exploración.

TABLA XXXVII

COMPORTAMIENTO LOCOMOTOR EN LA JAULA FRENTE AL RATON

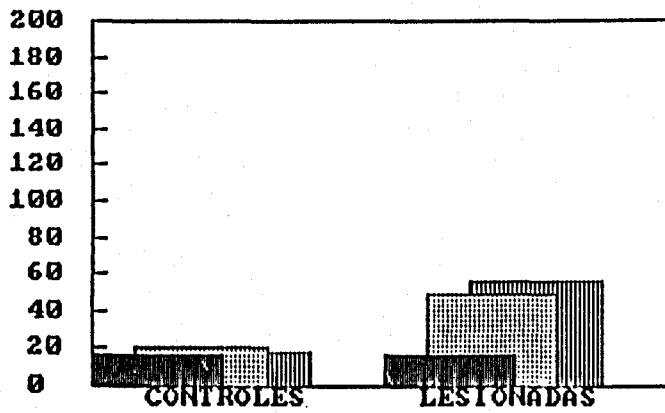
DEAMBULACION, EXPLORACION Y "ACTIVIDAD LOCOMOTORA" (s)

Deambulaci3n	Preop.	Post.1	Post.2
Controles	16,43±1,85	20,71±1,66	17,50±2,61
Lesionados	16,50±1,37	49,20±3,96**	56,80±5,37**
Exploraci3n	Preop.	Post.1	Post.2
Controles	153,36±15,96	157,57±22,24	175,36±21,14
Lesionados	165,50±13,49	86,70± 8,56*	52,30± 4,62**
"Actividad locomotora"	Preop.	Post.1	Post.2
Controles	169,79±11,34	178,28±15,17	192,86±21,80
Lesionados	182,00±13,76	135,90±10,18	109,10± 6,72*

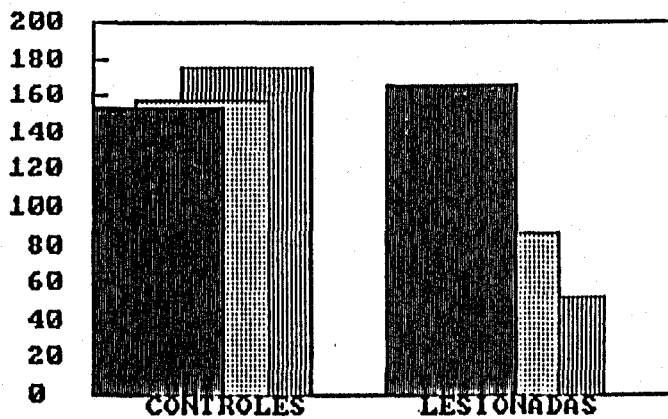
* p<0,01, ** p<0,001, respecto a los controles



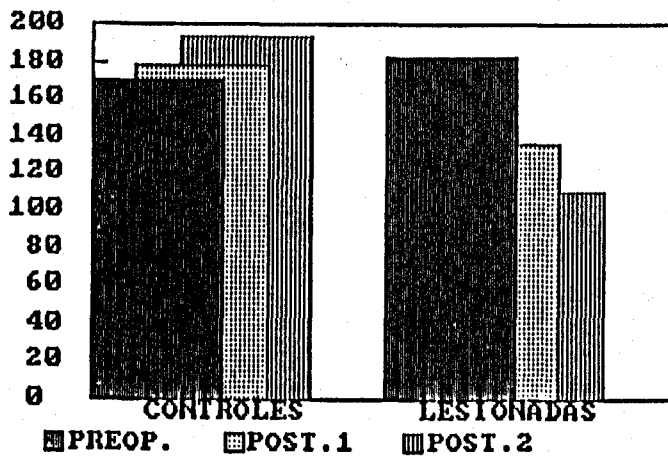
FRENTE AL RATON: DEAMBULACION SIMPLE (s)



FRENTE AL RATON : EXPLORACION (s)



FRENTE AL RATON:ACTIVIDAD LOCOMOTORA(s)



■ PREOP. ▨ POST.1 ▤ POST.2

Figura 23

3.10.4 Otras pautas de comportamiento

Además de estas pautas con y sin desplazamiento, se presentaron otro tipo de pautas que por no presentar un especial interés en este estudio, se agruparon para su análisis; éstas incluyeron las siguientes: comer, beber, morder o lamer los barrotes de la jaula u otras partes del enclave y la manipulación de los ratones ya muertos cuando se producía el comportamiento muricida. En la primera sesión, no aparecieron diferencias significativas entre los distintos grupos ($H = 0,327$) ni tampoco en la primera sesión después de la intervención ($H = 3,022$).

Sin embargo, en la última sesión experimental aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre las mediales y las controles ($H = 6,490$; $p < 0,01$) y entre las intermedias y las controles ($H = 5,081$; $p < 0,05$), no encontrándose diferencias entre las laterales y las controles. Estas últimas diferencias se podrían explicar al menos en parte, debido a que tanto las mediales como las intermedias, dedicaron muy poco tiempo a pautas muricidas, como la manipulación del ratón o el comer a éste después del muerto, ya que muy pocas lo hicieron; las controles y las laterales dedicaron más tiempo a éstas pautas y por tanto estuvieron menos tiempo dedicado a otras. Los datos que se recogen en la Tabla XXXVIII son pues las medias de los distintos grupos del tiempo dedicado a las pautas anteriormente descritas, en segundos, con sus correspondientes errores estándar de la media.

TABLA XXXVIII

COMPORTAMIENTO EN LA JAULA FRENTE AL RATON

OTRAS PAUTAS (s)

SESIONES EXPERIMENTALES

ANIMALES	Preoperatoria	Post.1	Post.2
Controles	169,86±25,71	153,50±26,62	107,14±18,41
Mediales	176,36±36,87	235,00±41,10	225,45±36,75**
Laterales	151,36±25,23	156,27±40,82	153,91±27,10
Intermedias	160,63±41,65	197,38±41,79	229,37±40,91*

media ± error estándar de la media

* p<0.05, ** p<0.01

4 . D I S C U S I O N

4.1 VALORACION DE LAS LESIONES Y DE SUS EFECTOS NEUROLOGICOS GENERALES

A pesar de que se valoraron las ventajas e inconvenientes de los distintos tipos de lesiones, como las termocoagulativas por radiofrecuencias o las producidas mediante la inyección de sustancias químicas como el ácido kainico, ácido iboténico, 6-hidroxi dopamina, etc. (véanse Bures, Buresová y Huston, 1976; Myers 1971 y 1972; Thompson, 1971); se eligió la lesión electrolítica debido a que se había utilizado con fiabilidad en el mismo laboratorio (Rivera y Mir, 1982 a y b, 1983).

Dado que uno de los objetivos fundamentales fue la distinción funcional entre las distintas zonas del núcleo accumbens, es obvio que las lesiones tendrían que ser pequeñas por lo que los parámetros elegidos para las lesiones fueron: corriente anódica de 2 mA durante 15 s. Estos parámetros se seleccionaron debido a que con corrientes de más intensidad o duración se hubiesen producido lesiones excesivamente grandes incompatibles con nuestro objetivo de diferenciar los efectos de las mismas según las distintas zonas del núcleo accumbens lesionadas; téngase en cuenta que el núcleo accumbens es una estructura de aproximadamente 2 x 2 x 3 mm.

Si se comparan las lesiones producidas en este trabajo con las de, por ejemplo, el grupo de Albert (véase Bibliografía) se puede observar que por utilizar 2,0 mA durante 20-25 s sus lesiones son quizás excesivamente

amplias. Entre la alternativa de producir lesiones extensas y quizás lograr más resultados significativos o provocar lesiones muy selectivas aún incluso a expensas de obtener datos negativos, se prefirió esto último para garantizar la fiabilidad de los resultados obtenidos. En este mismo sentido se excluyeron del análisis animales por haber afectado la lesión a otras estructuras, que quizás hubiesen sido considerados válidos en otros laboratorios, según se deduce de los diagramas y/o fotografías de las lesiones que presentan.

En cuanto a los resultados obtenidos en las exploraciones neurológicas conviene señalar el hecho de que si bien en todos los animales lesionados se presentaron todos los reflejos o respuestas desencadenados por la exploración, sin embargo se observaron efectos neurológicos generales que hicieron que los animales lesionados fuesen de forma sutil "distintos" a los controles. Este hecho significa que la participación del núcleo accumbens en el comportamiento motor se relaciona más con la "calidad" que con la presentación de capacidades, respuestas o reflejos motores. Por otra parte, el que las características neurológicas del síndrome hiciesen afirmar en Resultados que se podría denominar "pseudopráxico" significa que la participación del núcleo accumbens no es solo en los aspectos puramente motores del comportamiento puesto que se observó una inadecuada transición de unas pautas de comportamiento a otras, frecuentemente dejaron los comportamientos sin finalizar y las secuencias de los

movimientos que los conformaron determinaron una inadecuada armonía cinética.

Hay que destacar, pues, que la lesión del núcleo accumbens produjo sus efectos sobre el comportamiento sin que se presentasen déficits neurológicos concretos o apareciesen estereotipias, asimetrías motoras, etc. En este sentido los resultados obtenidos contrastan con los de algunos otros autores que encontraron déficits motores concretos por lesión del núcleo accumbens. Se interpreta que el tamaño y características de las lesiones producidas en esta investigación fueron tales que produjeron cambios en el comportamiento, sin alteraciones neurológicas sensitivas y/o motoras detectables por el experimentador; alteraciones que de haberse presentado hubiesen invalidado, al menos en parte, los resultados obtenidos. Precisamente, se introdujo la exploración neurológica para dar mayor fiabilidad a los resultados.

Conviene comparar la valoración antes realizada con la recientemente expuesta por Taghzouti et al (1985) quienes estudiaron los efectos de la lesión del núcleo accumbens con 6-hidroxidopamina y en el síndrome producido observaron perseveración, disminución en las transiciones entre pautas, falta de flexibilidad conductual, etc.; características que interpretaron como debidas a la lesión de lo que denominaron "componente límbico" del núcleo en contraposición con el incremento de la latencia para iniciar las respuestas motoras que consideraron derivado de su "componente estriado-motor". La coincidencia, que es

mayor en el carácter general de las alteraciones que en los detalles de las mismas, indica que la lesión del núcleo accumbens produce un síndrome con aspectos difícilmente cuantificables a no ser que se diseñen paradigmas experimentales específicos para valorar aspectos concretos del mismo.

4.2 COMPORTAMIENTO INGESTIVO

Quizás un conjunto de resultados sorprendente de este trabajo sea el que la lesión del núcleo accumbens no produjese modificaciones en la evolución del peso de los animales ni alterase la ingestión de alimento sólido y de agua. Hasta tal punto resulta sorprendente que aunque se hayan obtenido resultados negativos se considera que es una observación que era necesario realizar puesto que solo había sido señalada por otros autores de forma marginal como se comenta posteriormente.

Dada la falta de datos en la literatura se prefirió comenzar no por el estudio del comportamiento ingestivo en sentido estricto (pautas ingestivas, número de comidas, intervalo entre comidas, etc.) sino por el resultado del mismo reflejado en la ingesta y peso de los animales. Los resultados negativos obtenidos no implican que de haberse utilizado la metodología automatizada actual no se hubiesen podido detectar quizás modificaciones en los numerosos parámetros registrados en este tipo de estudios. Dado que el objetivo de este trabajo fue estudiar el núcleo

accumbens y no la ingestión es por lo que se eligió una metodología simple y no la adquisición y montaje de un equipo costoso para un solo aspecto de esta investigación.

Si se ha afirmado que los resultados parecen sorprendentes es porque la literatura derivada del llamado síndrome del hipotálamo lateral fue demostrando que se podían producir cuadros de pérdida de peso y disminución de la ingesta de alimento sólido y de agua por lesión de diversas estructuras, observaciones que contribuyeron a modificar nuestro conocimiento sobre la regulación de la ingestión de alimentos.

En el contexto de este trabajo hay que señalar que fue Ungerstedt (1971 b) quien demostró que la lesión del sistema nigroestriado producía un cuadro similar al síndrome del hipotálamo lateral. Observación confirmada respecto a la sustancia negra (Fibiger, Zis y McGeer, 1973), a las proyecciones nigroestriadas (Marshall, Richardson y Tiebelbaum, 1974) y al caudado-putamen (Rivera y Mir, 1982 b); es decir, por lesión en el origen, curso y destino del sistema nigroestriado.

Los resultados obtenidos lesionando el sistema mesolímbico, aunque contradictorios, demostraron que la lesión del área tegmental ventral modificó tanto el peso como la ingestión de alimentos (Leung y Rogers, 1980; Nadaud et al, 1984). Por tanto, era de esperar que la lesión del núcleo accumbens como principal destino de las proyecciones dopaminérgicas mesolímbicas, modificase en alguna forma y cuantía el peso y la ingesta de los animales

lesionados. Los resultados negativos obtenidos no parecen depender del tamaño de las lesiones puesto que son similares a las producidas en otras estructuras por los autores antes citados, ni por la localización de las mismas dados los distintos tipos de lesiones efectuadas.

Hay que admitir, aunque parezca paradójico, que las lesiones del sistema dopaminérgico mesolímbico son en su conjunto menos eficaces para modificar la ingesta que las del sistema nigroestriado, siendo así que al primero se le asigna un mayor papel psicofisiológico.

Aunque sea un hallazgo sorprendente, cuando se revisa cuidadosamente los trabajos sobre el núcleo accumbens se encuentran datos, aunque sean de tipo marginal, que parecen indicar que la lesión y/o manipulación neuroquímica del núcleo accumbens no modifica el comportamiento ingestivo (Kelley, Seviour e Iversen, 1975; Jones y Mogenson, 1980 a; Eveden y Carli, 1985; Hawkins, 1985; Winn y Robbins, 1985).

Debe destacarse, que aunque de los expuesto pudiera pensarse que de haberse obtenido resultados significativos éstos serían en el mismo sentido que los observados por lesión en el sistema nigroestriado, lo cierto es que cuando se comenzó la experimentación también se consideró la posibilidad de que las modificaciones fueran precisamente opuestas puesto que Koob et al (1978) y Joyce y Koob (1981) habían observado una ligera hiperfagia no significativa tpor la actividad locomotora.

En resumen, se puede concluir que las relaciones del núcleo accumbens con la ingestión en caso de existir deben ser mucho más sutiles y complejas que la de otras estructuras en las que se originan o terminan proyecciones dopaminérgicas.

4.3 COMPORTAMIENTO LOCOMOTOR

Se considera que una de las aportaciones más interesantes de este trabajo es precisamente la forma en que se diseñó y se desarrolló el estudio del comportamiento locomotor. Para valorar esta afirmación hay que partir del hecho de que la posible participación del núcleo accumbens en la actividad locomotora fue ya puesta de manifiesto por Koob et al (1978), Fink y Smith (1980) y Jones y Mogenson (1980 a y b) y está siendo objeto de diversas investigaciones basadas en la lesión del núcleo accumbens .

Las primeras observaciones de Koob et al (1978) en ratas con lesión del núcleo accumbens mostraron una disminución en la actividad locomotora que interpretaron como debida a la dificultad por parte de los animales lesionados para pasar de un tipo de actividad a otro ("inability to switch from one behavioral activity to another"). Posteriormente, diversos autores en trabajos con finalidades muy distintas también observaron disminución de la actividad locomotora por lesión del núcleo accumbens (véase, por ejemplo, Dunn, Alpert e Iversen, 1984).

No obstante, hay resultados totalmente contradictorios como los de Carey (1982) y Kelly y Roberts (1983) quienes con lesiones electrolíticas del núcleo accumbens en el contexto de estudiar los efectos de las anfetaminas sobre la actividad locomotora describieron que los animales lesionados, antes de ninguna manipulación neuroquímica, presentaron un incremento de la actividad locomotora que interpretaron como debida al papel inhibitor del núcleo accumbens en este comportamiento, que al ser suprimido por la lesión de esta estructura originaría la hiperactividad observada (para otros trabajos en los que se obtuvieron resultados similares, véase Kelly y Roberts, 1983).

En resumen, de lo anteriormente expuesto se deduce la total validez del objetivo de este trabajo consistente en intentar clarificar los efectos de las lesiones del núcleo accumbens sobre la denominada actividad locomotora.

El examen de la literatura existente cuando se planificó esta investigación demostró que en todos los trabajos publicados revisados la actividad locomotora se determinó mediante técnicas automatizadas diversas (véase Bures, Buresová y Huston, 1976), que en ningún caso permitieron discriminar entre las distintas pautas locomotoras que presenta la rata puesto que engloban en "actividad locomotora" pautas de significación conductual tan distintas como la deambulacion simple y la locomoción exploratoria.

En relación con la elección de la observación directa frente a las técnicas automatizadas para el estudio de la actividad locomotora, debe destacarse con énfasis el resultado (véase 3.10.3 Deambulacion, exploración y "actividad locomotora") consistente en que en uno de los paradigmas experimentales se demostró en las ratas lesionadas un incremento significativo de la deambulacion simple y simultáneamente una disminucion también significativa de la exploración, por lo que de haberse considerado globalmente la actividad locomotora, como se hace usualmente, ambos efectos se hubiesen enmascarado recíprocamente en gran medida. Resultados como el obtenido obligan a rechazar sin paliativo alguno las técnicas automatizadas y, por el contrario, refuerzan la necesidad de incorporar técnicas que faciliten el registro y análisis por parte del experimentador, incrementando aún más la fiabilidad de esta orientación, basada en la participación personal.

En este sentido conviene indicar que aunque en el presente trabajo el análisis del comportamiento se basó en datos recogidos en hojas de protocolo, durante su realización se comenzó a desarrollar en el laboratorio un programa de ordenador para analizar el comportamiento registrado en vídeo (López-Escobar, Perez-Lucena y Mir, 1985). Debe señalarse que aunque la metodología empleada se considera válida para alcanzar los objetivos propuestos, la utilización combinada del registro del comportamiento en vídeo y su análisis mediante ordenador hubiese facilitado la

tarea del experimentador.

Otros aspectos derivados de la metodología empleada es que en el presente trabajo el comportamiento locomotor no solo se estudió en el contexto de un completo catálogo de pautas de comportamiento, sino que además se observó en tres enclaves que implicaron distintas situaciones físicas e incluso distinta "emocionalidad". El estudio en el corredor se seleccionó por considerarse que podría representar una situación que originaría escasa emocionalidad puesto que aun siendo "nuevo" para los animales, careció de la característica de espaciosidad e iluminación del campo abierto (véase Bures, Buresová y Huston, 1976). Por otra parte, la cuantificación de la actividad locomotora en la jaula frente al ratón se introdujo en el diseño experimental para así contar con una situación nunca examinada en la literatura y que podría ayudar a dilucidar si los efectos de la lesión del núcleo accumbens sobre la actividad locomotora pudieran depender de la situación experimental.

Aunque desde un punto de vista metodológico se considera que la planificación fué adecuada, hay que reconocer que los datos obtenidos en el corredor y en el campo abierto mostraron una gran variabilidad, tanto individual en las distintas sesiones como entre los animales que constituyeron cada uno de los grupos experimentales. Variabilidad que motivó en muchos casos la ausencia de significación estadística a pesar de que se presentasen tendencias claras de aumento o disminución en

los valores de las medias y que se utilizase un test estadístico no paramétrico como el de Kruskal-Wallis.

Debe señalarse que una de las razones que llevaron a estudiar distintos comportamientos en diferentes enclaves fue precisamente el conocimiento previo de las dificultades que implicaba el campo abierto tanto desde el punto de vista de obtención de resultados como de su interpretación; dificultades bien señaladas por Denenberg (1969) y tratadas de obviar mediante un mejor análisis de los datos por otros autores (véase, por ejemplo, Tachibana, 1983).

La valoración de los resultados obtenidos respecto al comportamiento locomotor tiene que ser doble, puesto que por una parte será necesario evaluar los efectos generales en los animales lesionados en el núcleo accumbens, mientras que por otra habrá que matizar las diferencias observadas según la zona del núcleo que fue lesionada.

Obviamente la dificultad principal para comparar los resultados obtenidos con los existentes en la literatura es que, como se ha expuesto, no se conoce ningún trabajo en el que se hayan estudiado las modificaciones de la actividad locomotora por lesión del núcleo accumbens basado en la observación directa, pero se puede considerar que los datos más semejantes a ésta actividad determinada por técnicas automatizadas son en nuestro caso el número de cuadrados totales penetrados por los animales, tanto en el campo abierto como en el corredor. En este sentido, pues, se puede afirmar que aunque no se detectaron modificaciones significativas en la actividad locomotora en los animales

lesionados respecto a los controles, se produjo un aumento relativo de la misma.

No obstante, parece que nuestros datos pueden ayudar a esclarecer los contradictorios resultados existentes en la literatura y ya anteriormente mencionados. La explicación de porqué algunos autores observaron disminución en la actividad locomotora (Koob et al, 1978) puede derivarse de que observaron el comportamiento locomotor de las ratas en su propia jaula durante varios días; en esta situación pudo predominar la disminución de la exploración demostrada en nuestro trabajo en todos los enclaves y para todos los grupos de animales lesionados. Disminución de la exploración por lesión del núcleo accumbens también comprobada recientemente por Taghzouti et al (1985), aunque en su caso mediante lesión del núcleo accumbens por inyección de 6-hidroxi-dopamina y estudiando la exploración en una jaula con orificios, en un enclave de dos compartimentos, con la presentación de objetos, etc.

Por el contrario, los resultados ya comentados de Kelly y Roberts (1983) quienes observaron un incremento de la actividad locomotora se pueden explicar porque, por una parte, sus lesiones fueron extensas e intermedio-laterales, y precisamente en la presente investigación se observó una tendencia en los animales lesionados laterales a presentar una mayor actividad locomotora en el campo abierto. Otro importante aspecto, es que en el trabajo citado la actividad locomotora de las ratas se estudió llevándolas de sus jaulas habituales a otras dotadas de células fotoeléctricas, es

decir, la situación experimental fué totalmente distinta a la de Koob et al (1978).

Precisamente de nuestros resultados se puede concluir que junto a una disminución de la exploración, la lesión del núcleo accumbens produjo un aumento relativo de la actividad locomotora tanto en el campo abierto como en el corredor y un incremento significativo en la jaula frente al ratón. Es decir, que la actividad locomotora en las ratas lesionadas en el núcleo accumbens parece depender del contexto emocional en que se encuentren.

Dado que el comportamiento exploratorio se presentó disminuido independientemente de la situación, pudiera decirse que se observó una paradójica desinhibición locomotora de la deambulación simple en circunstancias de alto contenido emocional; interpretación compatible con las observaciones de Taghzouti et al (1985).

4.4 LATERALIZACION

El estudio sobre lateralización basado en datos obtenidos en las observaciones en campo abierto y en el corredor se incluyó en la presente investigación por el creciente interés que se está prestando a la lateralización de las funciones cerebrales en las especies animales no humanas (véase la completa monografía editada por Glick, 1985).

La lateralización en la rata ha sido determinada en muy distintos enclaves y paradigmas experimentales: rotores, campo abierto, laberintos, condicionamiento operante, etc.

En muchos de ellos se estudió la denominada "preferencia espacial", es decir, la tendencia de los animales de desplazarse hacia la derecha o hacia la izquierda ya fuese mediante locomoción en campo abierto o nadando en recipientes dotados o no de plataformas. No se conoce ningún trabajo realizado utilizando corredores cuadrados o circulares.

La determinación de la preferencia espacial mediante el índice de lateralización o direccionalidad utilizado por Sherman et al (1980) se decidió por parecer el mejor método de cuantificación disponible cuando se planificó este trabajo. El acierto de la elección se confirma porque el mismo índice ha sido utilizado en trabajos que se han llevado a cabo al mismo tiempo que el que se presenta y en los que se estudiaron los desplazamientos en campo abierto (véase Camp, Robinson y Becker, 1984) o nadando en un recipiente (véase West, Reid y Schurr, 1986).

Nuestros resultados muestran que tanto en el campo abierto como en el corredor los animales presentaron una ligera tendencia a desplazarse hacia la derecha en las sesiones preoperatorias con índices que llegaron a +0,34. Si se comparan estos resultados con los de la literatura se observa que en los grupos de animales de otros laboratorios los índices fueron o muy próximos a cero o se presentó una preferencia hacia la izquierda con índices de hasta -0,38 (Sherman et al 1980) o hasta -0,50 (Camp, Robinson y Becker, 1984). De lo anterior se puede concluir que las ratas de laboratorio no parecen presentar una clara

preferencia espacial y que de presentarse la misma, ésta es ligera pero consistente para los animales de cada laboratorio.

De lo anterior dimana un aspecto importantísimo que sería interesante resolver y es la posible relación de las diferencias observadas de preferencia espacial con las características neuroquímicas del núcleo accumbens porque en los trabajos citados se utilizaron ratas albinas de las cepas Holzman y Purdue-Wistar en las que se ha demostrado que el núcleo accumbens derecho contiene más dopamina (ng de dopamina/mg de tejido) que el izquierdo (Rosen et al, 1984; Camp, Robinson y Becker, 1984). Dado que la asimetría respecto a la preferencia espacial y al contenido de dopamina en el núcleo accumbens tienen una relación inversa confirmada en los mismos laboratorios, sería de interés comprobar si en las ratas del Servicio de Animales de la Facultad de Medicina de Sevilla en las que se ha observado una preferencia de similar cuantía pero de signo opuesto a las de los citados laboratorios, el contenido en dopamina del núcleo accumbens también presenta una lateralización opuesta.

Los efectos de las lesiones del núcleo accumbens sobre el índice de lateralización indican que se modificó de forma más consistente en los animales con lesiones laterales en los que el índice llegó a ser $-0,59$ partiendo de $+0,12$ en el campo abierto. Dadas la localización y extensión de las lesiones en los distintos animales no parece que el efecto pudiese deberse a que las lesiones

fuesen asimétricas, más bien los resultados deben interpretarse sobre la base de las diferencias morfológicas y neuroquímicas de la zona lateral; zona a la que proyectan, como se comentó ampliamente en Introducción, la neocorteza además del complejo amigdalino; debe recordarse que las proyecciones dopaminérgicas presentan una distribución bastante homogénea en las distintas zonas del núcleo.

Sin duda alguna, las relaciones e implicaciones del núcleo accumbens en la lateralización de las funciones cerebrales es un campo de interés puesto que son numerosas las incógnitas por resolver.

4.5 COMPORTAMIENTO REACTIVO

En la presente investigación se incluyó el análisis del comportamiento de los animales en respuesta a la presentación de una varilla, a la aplicación de un chorro de aire y a la captura con la finalidad de poder delimitar mejor el síndrome producido por la lesión del núcleo accumbens en aspectos relacionados con lo que se denomina reactividad, emocionalidad, defensa, irritabilidad, etc. ("reactivity, emotionality, defensiveness, irritability"). Su inclusión se realizó para poder completar la información que pudiesen proporcionar por un extremo la observación en campo abierto y por el otro la conducta frente al ratón.

Debe señalarse que a lo largo de todo este trabajo los términos antes citados se utilizan con el significado usual en la literatura neurobiológica, aún sabiendo que son muy

discutibles si se examinan desde un punto de vista estrictamente psicofisiológico. Es decir, se emplean por su utilidad práctica pero sin implicar valoración o interpretación psicológica alguna; esta aclaración es necesaria por la frecuente imprecisa utilización de los mismos en la literatura.

Las pruebas y escalas utilizadas en este trabajo fueron similares a las que con anterioridad se emplearon por diversos autores estudiando este tipo de comportamiento principalmente en ratas con lesiones del septum o hipotálamo.

Los resultados obtenidos muestran que las lesiones del núcleo accumbens produjeron un incremento significativo de la reactividad en los tres grupos de animales lesionados, incremento que fue más destacado en las ratas con lesiones laterales. Estos resultados confirman lo observado por el grupo de Albert (véase Albert, Walsh y Longley, 1985) y también por Lee, Yamamoto y Ueki (1983).

No obstante, en relación con las observaciones del grupo de Albert debe señalarse que solo realizaron lesiones en la zona medial del núcleo accumbens y que usualmente utilizaron 2 mA durante 20-25 s, lo que plantea el problema de si sus resultados dependieron, por la extensión de sus lesiones, de la afectación del septum. Dado que en el presente trabajo el incremento de la reactividad se encontró con los tres tipos de lesiones, siendo éstas pequeñas y bien delimitadas, se puede concluir con fiabilidad que la lesión del núcleo accumbens incrementa el

comportamiento reactivo y que tal efecto no está limitado a la lesión de la zona medial del mismo.

Respecto al trabajo de Lee, Yamamoto y Ueki (1983), debe señalarse que sus lesiones fueron también demasiado amplias (3mA durante 15 s) y que en las fotografías y diagramas que presentan hay una clara afectación del septum a pesar de la localización intermedia de las lesiones; por otra parte su estudio analizó las diferentes localizaciones de las lesiones pero agrupando los animales en rostrales y caudales. Aunque encontraron que las lesiones del núcleo accumbens produjeron "hiperreactividad" no encontraron diferencias entre las ratas con lesiones rostrales o caudales.

En resumen, el incremento del comportamiento reactivo por lesión del núcleo accumbens observado en este trabajo puede considerarse, por las características y tipo de las lesiones, como la primera prueba inequívoca de este efecto.

4.6 COMPORTAMIENTO MURICIDA

El estudio del comportamiento frente al ratón se incluyó en la presente investigación para así completar la gama de conductas analizadas, puesto que todas las restantes fueron comportamientos individuales. En un principio se consideró la posibilidad de estudiar algún comportamiento intraespecie como pudieran ser las interacciones agonísticas macho-macho, pero no se hizo dado que no se contó con la posibilidad de su registro en vídeo

y las interacciones en muchos casos fueron muy rápidas; en consecuencia, se decidió incorporar el análisis del comportamiento frente a un ratón introducido en la jaula habitual de los animales tras comprobar que este comportamiento se podía registrar adecuadamente en hojas de protocolo.

Debe señalarse con énfasis que desde un principio, y así lo demuestra el catálogo de pautas de conducta utilizado, el estudio del comportamiento frente al ratón se planteó de forma global y no sólo en sus aspectos muricidas; es decir, se persiguió un objetivo más amplio como fué, por ejemplo, el crear una situación de alta emocionalidad y valorar en esta circunstancia las posibles modificaciones locomotoras.

Dado que los resultados obtenidos con este paradigma experimental relativos a los comportamientos no muricidas han sido ampliamente comentados en los apartados anteriores, a continuación nos limitaremos a los datos directamente relacionados con el comportamiento muricida. Puesto que en esta área los trabajos del grupo de Albert son numerosos, pero en ellos siempre figura él como primer autor por lo que están agrupados en Bibliografía, para facilitar la lectura no se realizarán sino las referencias concretas que sean necesarias.

Cuando se planificó esta investigación, los únicos trabajos en los que previamente se había estudiado el efecto de la lesión del núcleo accumbens sobre el comportamiento muricida fueron los del grupo de Albert,

pero resulta significativo que su interés por este núcleo pareció ser consecuencia de la variabilidad en la técnica estereotáxica. Tal afirmación deriva de que al final de la década de los años setenta el grupo de Albert estaba estudiando los efectos de las lesiones septales y del hipotálamo sobre el comportamiento muricida y su dependencia de diversos factores (convivencia previa con ratones, influencia de la manipulación por el experimentador, etc.), cuando observaron que con lesiones ventrales al septum también se modificaba el comportamiento muricida; no parece que tales lesiones fueran intencionadamente dirigidas al núcleo accumbens sino el resultado de la variabilidad estereotáxica porque en varios de sus trabajos de 1979 a 1981 se refieren al núcleo accumbens, incluso en el título, como "the region ventral to the anterior septum" y no es hasta 1982 cuando individualizan al núcleo accumbens como estructura con identidad propia (véase Bibliografía).

De lo anterior se deduce que el grupo de Albert no "buscó" la participación del núcleo accumbens en el comportamiento muricida, sino que "tropezó" con el núcleo accumbens cuando investigaban sobre el septum y el hipotálamo. Este comentario, que no implica crítica alguna, trata de matizar que a pesar de que el grupo de Albert ha publicado en el transcurso de la realización de esta tesis más de media docena de trabajos sobre los efectos de la lesión del núcleo accumbens medial sobre el comportamiento muricida y reactivo, siguen siendo válidos

no solo el objetivo propuesto sino también los resultados obtenidos en la presente investigación. Validez que dimana de que en este trabajo se estudió el comportamiento frente al ratón sin ningún sesgo exclusivista hacia los aspectos muricidas; así, por ejemplo, no se excluyeron los animales que atacaron espontáneamente a los ratones.

En relación con los resultados obtenidos en la presente investigación hay que señalar que se observó un incremento en el número de ataques al ratón en los animales con lesiones en la zona medial del núcleo accumbens, efecto que no presentaron los restantes animales lesionados. Lo sorprendente es que fue precisamente en el grupo medial en el que se registró un aumento significativo del tiempo de latencia para el primer ataque.

La implicación de este hecho se hace aparente si se considera que los lesionados mediales comenzaron a atacar en promedio más de dos minutos más tarde, por ejemplo, que los controles y sin embargo realizaron un mayor número de ataques en el restante tiempo de la sesión.

Para valorar el citado incremento en el número de ataques que los animales con lesión medial realizaron en un menor tiempo, hay que realizar dos consideraciones. La primera es que a diferencia de lo observado por el grupo de Albert, que las ratas que espontáneamente no mataban ratones lo hicieron tras la lesión, en nuestro caso solo un animal que no mató en la sesión preoperatoria lo hizo en la primera postoperatoria y otros dos en la última. Por tanto, no se observó un incremento tan evidente en la

actividad muricida en este trabajo como los repetidamente descritos por el grupo de Albert con lesiones mediales; nuevamente se debe recordar que sus extensas lesiones parecieron afectar al septum. Interpretación que además queda avalada por el hecho de que consistentemente encontraron una disminución en la latencia para el primer ataque, mientras que en nuestros resultados el efecto fué justamente el contrario, mucho más acorde con lo observado respecto a la iniciación de comportamientos en los animales con lesión del núcleo accumbens (véase, por ejemplo, Taghzouti et al, 1985).

De igual forma, el claro incremento en el comportamiento muricida descrito por Lee, Yamamoto y Ueki (1983) para ratas que espontáneamente no mataron los ratones pero lo hicieron tras lesionar el núcleo accumbens hay que valorarlo teniendo en cuenta, como se comentó para el comportamiento reactivo, que sus lesiones fueron muy extensas y es de señalar que precisamente sus resultados fueron solo significativos a veces con lesiones caudales en las que en sus propios diagramas y fotografías se aprecia una clara afectación del septum y de mayor significación con lesiones combinadas rostro-caudales de las que no presentan morfología, pero que se puede suponer que al menos afectaron a septum tanto como solo las caudales. Sus resultados respecto al comportamiento muricida contrastan con el mucho más evidente en cuanto a un incremento de la reactividad, previamente comentado.

La segunda consideración deriva de lo anterior; si no se incrementó significativamente el número de animales que mataron a pesar del mayor número de ataques, es porque se pudo observar, quizás con mayor fiabilidad que en ninguna otra situación experimental, que los animales lesionados mediales, aunque sin síntomas neurológicos concretos, presentaron un comportamiento cualitativamente alterado de tal forma que les hizo menos "eficaces". De nuevo se insiste en que la lesión del núcleo accumbens en la zona medial produjo un síndrome en el que se afectó más la "calidad" global del comportamiento que los constituyentes motores del mismo.

Aunque Albert admite sin discusión que las lesiones del núcleo accumbens medial convierten en muricidas ratas que previamente no lo eran; nuestros resultados, junto con una valoración crítica de los trabajos publicados en los que siempre pareció haberse lesionado parte del septum, nos hacen concluir que si bien se produjeron diversas modificaciones significativas en el comportamiento muricida y en las pautas individuales en presencia del ratón, no se puede aceptar un inequívoco incremento del comportamiento muricida por lesión del núcleo accumbens, sino que las modificaciones observadas parecieron depender más de las características generales del síndrome producido, como fueron un incremento en la latencia para el inicio del comportamiento, transición inadecuada entre pautas, imprecisión en la coordinación motora, etc.; todo ello en el contexto de una indiscutible elevación de la reactividad

del animal como lo prueba en este caso, por ejemplo, el incremento significativo de la autolimpieza durante la latencia para el primer ataque.



5 . C O N C L U S I O N E S

1. La presente investigación tuvo como objetivo general estudiar la participación del núcleo accumbens en el comportamiento de la rata.

Su finalidad fué incrementar el conocimiento sobre las funciones psicofisiológicas de esta estructura; funciones poco estudiadas a pesar de que el núcleo accumbens constituye una encrucijada funcional entre el sistema límbico y los ganglios basales.

2. Para alcanzar el objetivo general antes expuesto se eligieron, de todo el repertorio conductual de la rata, cuatro comportamientos distintos que se seleccionaron para que incluyeran desde conductas dirigidas a un objetivo hasta comportamientos más complejos como son los interespecie.

Los comportamientos estudiados fueron el ingestivo, locomotor, reactivo y, por último, el comportamiento frente al ratón.

3. Como complemento que permitiese la interpretación de los posibles efectos de las lesiones sobre los comportamientos estudiados, se aplicó la metodología necesaria para la exploración neurológica y para el análisis de la conducta mediante un catálogo de pautas.

4. Los resultados de la exploración neurológica y del análisis de la conducta demostraron que los efectos obtenidos en los animales con lesiones exclusivamente localizadas en el núcleo accumbens, no fueron secundarios a alteraciones neurológicas concretas que impidieran la ejecución de las conductas requeridas. No obstante, los animales lesionados presentaron un síndrome caracterizado por una transición entre pautas y armonía cinética inadecuadas.

El contraste entre la ausencia de déficit neurológicos concretos y la presentación de un síndrome general, confirma que la participación del núcleo accumbens se relaciona más con la "calidad" de las funciones motoras que con la presentación de los componentes que las constituyen.

5. Nuestros resultados constituyen el primer estudio específico sobre los efectos de la lesión del núcleo accumbens sobre el comportamiento ingestivo. Aunque no se observaron diferencias significativas en el peso y la ingestión de alimento sólido y de agua en los animales lesionados, los resultados se consideran de indudable interés porque demuestran que las lesiones en el sistema dopaminérgico mesolímbico son menos eficaces para modificar la ingesta que las del sistema nigroestriado, lo que resulta paradójico puesto que al primero se le asigna un mayor papel psicofisiológico.

6. Se considera que una de las aportaciones de este trabajo consistió en la forma en que se diseñó y desarrolló el estudio del comportamiento locomotor porque:

a) se basó en la observación directa de los animales, lo que permitió discriminar entre las distintas pautas locomotoras de la rata, mientras que en los trabajos publicados se determinó la actividad locomotora global de los animales mediante técnicas automatizadas que no permitieron discriminar entre pautas de significación conductual tan distintas como la deambulacion simple y la locomoción exploratoria,

b) para tratar de clarificar las profundas discrepancias existentes en la literatura, este comportamiento se estudió en tres enclaves que implicaron distinta emocionalidad para los animales: mínima en el corredor, intermedia en el campo abierto y mayor en la jaula frente al ratón,

c) permitió el estudio de la preferencia espacial o direccional de los animales mediante la utilización de un índice de lateralización calculado a partir de los desplazamientos presentados tanto en el corredor como en el campo abierto.

7. La lesión del núcleo accumbens produjo disminución significativa de la exploración en todos los grupos de animales lesionados, aunque de forma más acusada en las ratas con lesiones mediales.

Este efecto se observó tanto en los enclaves de corredor y campo abierto como en la propia jaula frente al ratón, por lo que no dependió del nivel de emocionalidad de los animales.

Nuestros resultados confirman el papel del núcleo accumbens en el mantenimiento de la conducta exploratoria en la rata.

8. Aunque en los animales lesionados se observó un aumento relativo de la actividad locomotora tanto en el campo abierto como en el corredor las diferencias solo fueron significativas en la jaula frente al ratón.

Estos resultados demuestran que la actividad locomotora de las ratas lesionadas en el núcleo accumbens depende del contexto emocional en que se encuentren, pues en circunstancias de alto nivel emocional se produce una desinhibición locomotora de la deambulación simple.

En consecuencia, la participación del núcleo accumbens en esta actividad es distinta a la que presenta respecto a la conducta exploratoria.

9. La disminución significativa de la exploración encontrada en todas las situaciones experimentales, junto con el simultáneo incremento de la deambulación simple detectada en circunstancias de alto nivel emocional, pueden explicar las contradictorias discrepancias existentes en la literatura sobre los efectos de la lesión del núcleo accumbens sobre la actividad locomotora, pues los opuestos

resultados publicados pudieron deberse a que se detectó en distinta proporción en cada caso la disminución de la exploración o el aumento de la deambulaci3n simple.

10. El estudio de los resultados consistente en analizar datos obtenidos en uno de los paradigmas experimentales en dos formas distintas: primero separando la deambulaci3n simple de la exploraci3n y despu3s agrupando ambas en "actividad locomotora"; estudio que demostr3 que la disminuci3n en la actividad locomotora exploratoria hubiese quedado enmascarada en gran medida por el aumento en la deambulaci3n simple, obliga a concluir que deben rechazarse sin paliativos las t3cnicas automatizadas hoy en uso para determinar la llamada actividad locomotora.

11. El estudio de la preferencia espacial o direccional, basado en el indice de lateralizaci3n, mostr3 que tanto en el campo abierto como en el corredor los animales presentaron una tendencia a desplazarse hacia la derecha en las sesiones preoperatorias; resultados que contrastan con los de otros laboratorios en los que se present3 una preferencia hacia la izquierda.

Dada la probada opuesta lateralizaci3n entre preferencia espacial y contenido de dopamina en el n3cleo accumbens , ser3a de inter3s comprobar en las ratas del Servicio de Animales de esta Facultad la existencia de esta relaci3n inversa.

12. La lesión del núcleo accumbens modificó de forma más consistente el índice de lateralización en el grupo de las lesionadas laterales, en las que la preferencia espacial pasó a ser hacia la izquierda.

Estos resultados no se interpretan como debidos a que las lesiones fuesen asimétricas sino a las distintas proyecciones que la zona lateral recibe.

13. Los resultados obtenidos demuestran que las lesiones del núcleo accumbens produjeron un incremento significativo de la reactividad en los tres grupos de animales lesionados, incremento que fué más destacado en las ratas con lesiones laterales.

El incremento del comportamiento reactivo observado en este trabajo puede considerarse, por las características y tipo de las lesiones como la primera prueba inequívoca de este efecto.

14. Desde un punto de vista metodológico, se considera que el planteamiento del estudio del comportamiento de la rata frente al ratón en este trabajo difiere del realizado por otros autores lesionando el núcleo accumbens porque:

a) no estuvo centrado exclusivamente en los resultados del comportamiento muricida ya que en nuestro caso se estudió el comportamiento mediante un completo catálogo de pautas de conducta que incluyó todo el repertorio conductual que se podía presentar,

b) se hicieron lesiones selectivas de las distintas zonas del núcleo accumbens; lesiones cuyas características garantizaron la no afectación de estructuras adyacentes tan relacionadas con este comportamiento como es el septum.

15. La lesión del núcleo accumbens produjo un incremento significativo en el número de ataques al ratón en los animales con lesiones en la zona medial pero no en los restantes animales lesionados. Precisamente fué también en el grupo de lesionadas mediales en el único en el que se observó un aumento significativo del tiempo de la latencia para el primer ataque. Estos resultados aparentemente contradictorios, se explican porque los animales con lesiones mediales constituyeron el grupo en el que se presentó con mayor claridad las características de inadecuación en la transición entre pautas de conducta y de falta de armonía cinética, lo que llevó a un comportamiento muricida poco eficaz.

16. En el presente estudio no se observó el acortamiento de la latencia para el primer ataque, ni que gran número de ratas que espontáneamente no mataban ratones lo hicieran tras la lesión del núcleo accumbens; hechos descritos en la literatura y que se interpretan como debidos a la afectación del septum en estos trabajos.

En consecuencia, se estima que no se puede aceptar un inequívoco incremento del comportamiento muricida por lesiones exclusivamente limitadas al núcleo accumbens,

aunque frente al ratón se presentó una indiscutible elevación de la reactividad del animal que conllevó numerosas diferencias conductuales con respecto a los animales controles.

17. A pesar de las evidentes diferencias morfológicas y neuroquímicas existentes entre las distintas zonas del núcleo accumbens, no se tiene constancia de que se haya realizado ningún trabajo previo en el que se manipulasen selectivamente dichas zonas por lesión o cualquier otra técnica.

En el presente estudio hubo efectos de la lesión del núcleo accumbens, como la disminución de la exploración y el incremento de la reactividad, que fueron similares en los tres grupos de animales lesionados; mientras que, por el contrario, otras modificaciones se observaron preferentemente solo en alguno de los grupos, como fueron las alteraciones en la actividad locomotora, la preferencia espacial y el comportamiento muricida. Por tanto, se reafirma la necesidad de manipular selectivamente las distintas zonas del núcleo accumbens.

6. APENDICES

LABORATORIO DE PSICOFISIOLOGICA

REACTIVIDAD

LOTE :

PRIMERA SESION

Varilla

Soplo

R. Captura

1	2	3	4	5	6	7	8	9	

SEGUNDA SESION

Varilla

Soplo

R. Captura

1	2	3	4	5	6	7	8	9	

TERCERA SESION

Varilla

Soplo

R. Captura

1	2	3	4	5	6	7	8	9	

OBSERVACION EN LA JAULA FRENTE AL RATON

ANIMAL:

SESION:

PAUTAS DE COMPORTAMIENTO	TIEMPO									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Inmóvil relajado										
2. Inmóvil alerta, rígidamente inmóvil										
3. Inmóvil alerta con olfateo y/o masticación										
4. Inmóvil con movimientos laterales de cabeza										
5. Inmóvil con amplios movimientos de cabeza										
6. Sacudidas corporales										
7. Contracciones corporales										
8. Limpieza de cara y/o cuerpo										
9. Limpieza de heridas										
10. Exploración a cuatro patas sin deambulación										
11. Exploración a dos patas apoyando patas delanteras										
12. Exploración a dos patas sin apoyar patas delanteras										
13. Exploración con deambulación										
14. Deambulación sin exploración										
15. Deambulación incoordinada										
16. Rotación										
17. Esterotipias										
18. Morder o lamer la jaula o el enclave										
19. Orinar										
20. Defecar										
21. Manipulación de bolos fecales										
22. Comer										
23. Beber										
24. Olfateo del ratón										
25. Olfateo de los genitales del ratón										
26. Seguimiento del ratón										
27. Pasar sobre el ratón										
28. Actitud defensiva sobre cuatro patas										
29. Actitud defensiva sobre dos patas										
30. Limpieza del ratón										
31. Limpieza del cuello del ratón										
32. Ataque al ratón										
33. Morder al ratón										
34. Morder y arrastrar al ratón										
35. Comer al ratón										



EXPLORACION NEUROLOGICA

ANIMAL

PRUEBA	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA
REFLEJO PRENSION				
ENDEREZAMIENTO CUERPO				
R.P. CONTACTO EXTREMIDAD.				
R.P. CONTACTO MANDIBULAR				
R.P. PERDIDA APOYO EXTR.				
R.P. CONTACTO VIBRISAS				
R.P. ORIGEN VISUAL				
P.E. PLANO INCLINADO				
P.E. BARRA FIJA				
P.E. BARRA GIRANDO				
RESP. SOBRESALTO				
OBSERV. INGESTION				
OTRAS OBSERVACIONES				

LESIONES ESTEREOTAXICAS

FECHA: SEXO: PESO: ANIMAL:

ANESTESICO: DOSIS: VIA:

HORA	CANTIDAD	LADO	INCIDENCIAS

ANESTESIA LOCAL:

ATLAS:				ESTRUCTURA:	
PLANO HORIZ.:				APARATO:	BARRAS:
COORD.	ESTRUCT.	CERO	DCHO.	IZQ.	INCIDENCIAS
AP	{ =	=	=	=	BREGMA ANIMAL: AP= II= REF. LATERAL: AP= II=
	{ = breg.	=	=	=	
H	{ =	=	=	=	
	{ = b.cr.	=	=	=	
L	{ =	=	=	=	

INTERVENCION

HORA	INCIDENCIAS

ANTIBIOTICO: DOSIS: LADO:
PESO ANIMAL:

ELECTRODOS: Lesión: Cátodo

EQUIPO:	LADO:	LADO:
VOLTAJE		
INTENSIDAD		
DURACION		
EFFECTOS		

POSTOPERATORIO

HORA

ESTUDIO MORFOLOGICO DE LAS LESIONES

FECHA:

ANIMAL:

PERFUSION

ORIFICIOS EN CRANEO

OBSERVACION DEL ENCEFALO

PREPARACION DE LOS BLOQUES

OBSERVACION DURANTE EL CORTE

TINCION Y MONTAJE

IDENTIFICACION EN PORTAS

RATA:

LADO ANIMAL:

ANT. POST.:

SIMETRIAS

LESION LADO DERECHO

LESION LADO IZQUIERDO

DIBUJO SOBRE DIAGRAMA

FOTOGRAFIA

OTRAS OBSERVACIONES



Fotografía ilustrativa de las lesiones producidas en la zona medial del núcleo accumbens, en la que además se observan los tractos de ambos electrodos en la parte superior y en la derecha la llegada a la zona de la lesión. Animal F5.

7. BIBLIOGRAFIA

Agid Y, Javoy-Agid F: Peptides and Parkinson's disease. *Trend in Neurosciences* 8: 30-35, 1985

Ahn ET, Hassler R, Wagner A: Ultrastructural changes in tissue columns of fundus striati (nucleus accumbens) surgically isolated from all extrastriatal connections. I. Experimental demonstration of striatal interneurons and projecting cells. *Acta Anatomica* 110: 219-247, 1981

Akaike A, Sasa M, Takaori S: Inhibition from ventral tegmental area of nucleus accumbens neurons in the rat. *Brain Research* 225: 189-194, 1981

Albert DJ, Walsh ML: Neural systems and the inhibitory modulation of agonistic behavior: a comparison of mammalian species. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 8: 5-24, 1984

Albert DJ, Walsh ML, Longley W: Handling from weaning to adulthood does not prevent hyperdefensiveness induced by septal, medial accumbens, or medial hypothalamic lesions. *Behavioral Neural Biology* 41: 127-134, 1984

Albert DJ, Walsh ML, Longley W: Medial hypothalamic and medial accumbens lesions which induce mouse killing enhance biting and attacks on inanimate objects. *Physiology and Behavior* 35: 523-527, 1985

Albert DJ, Walsh ML, Ryan J, Siemens Y: A comparison of the effect of preoperative gentling on the mouse killing and reactivity induced by lesions of the lateral septum, the medial accumbens nucleus and the medial hypothalamus. *Physiology and Behavior* 28: 1117-1120, 1982

Albert DJ, Walsh ML, Ryan J, Siemens Y: Mouse killing in rats: a comparison of spontaneous killers and rats with lesions of the medial hypothalamus or the medial accumbens nucleus. *Physiology and Behavior* 29: 989-994, 1982

Albert DJ, Walsh ML, Ryan J, Siemens Y, White R: Mouse killing in rats induced by lesions of the medial hypothalamus or medial accumbens: short-term preoperative exposure to a mouse does not suppress the killing. *Behavioral Neural Biology* 38: 113-119, 1983

Albert DJ, Walsh ML, White R: Rearing rats with mice prevents induction of mouse killing by lesions of the septum but not lesions of the medial hypothalamus or medial accumbens. *Physiology and Behavior* 32: 143-145, 1984

Albert DJ, Walsh ML, White R, Longley W: A comparison of prey eating by spontaneous mouse killing rats and rats with lateral septal, medial accumbens, or medial hypothalamic lesions. *Physiology and Behavior* 33: 517-523, 1984

- Allen J, Mizera A, Kepic T: Possible role of the nucleus accumbens in regulation of ACTH secretion in the rat. Págs 333-337 en : Chronister RB y DeFrance JF (eds). The neurobiology of the nucleus accumbens. Brunswick, ME:Haer Institute, 1981
- Altar A, Neve KA, Loughlin SE, Marshall JF, Fallon JH: The crossed mesostriatal projection: neurochemistry and developmental response to lesion. Brain Research 279: 1-8, 1983
- Baalicherif H, Arluison M, Tramu G: Cholecystokinin-like immunoreactivity in the rat nucleus accumbens. An ultrastructural study. Annals New York Academy of Sciences 448: 568-571, 1985
- Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Págs 391-447 en: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (eds) The pharmacological basis of therapeutics. Nueva York: Mcmillan, 1980
- Bannet J, Belmaker RH (eds): New directions in tardive dyskinesia research. Modern problems of Pharmacopsychiatry. Vol 21. Basilea: Karger, 22 págs, 1983
- Barnett SA: The rat: A study in behavior. Chicago, Aldine, 288 págs, 1963
- Beal MF, Bird ED, Langlais PJ, Martin JB: Somatostatin is increased in the nucleus accumbens in Huntington's disease. Neurology 34: 663-666, 1984
- Beck CHM, Chow HL: Solitary and social behavior of male rats in the open field. Physiology and Behavior 32: 941-944, 1984
- Beckstead RM, Domesick VB, Nauta WJH: Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. Brain Research 175: 191-217, 1979
- Beninger RJ: The role of dopamine in locomotor activity and learning. Brain Research Reviews 6: 173-196, 1983
- Bots GTA, Bruyn GW: Neuropathological changes of the nucleus accumbens in Huntington's chorea. Acta Neuropathology 55: 21-22, 1981
- Bures J, Buresová O, Huston JP: Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. Amsterdam: Elsevier North-Holland, 1976

Camp DM, Robinson TE, Becker JB: Sex differences in the effects of early experience on the development of behavioral and brain asymmetries in rats. *Physiology and Behavior* 33: 433-439, 1984

Carey RJ: Septal lesions enhance hyperactivity induced either by amphetamine or lesions of the nucleus accumbens septi. *Behavioral Brain Research* 5: 43-52, 1982

Cervera S, Gurpegui M: Bases bioquímicas de las enfermedades mentales. Págs 187-209 en: Ruiz Ogara C, Barcia Salorio D, López-Ibor JJ (eds). *Psiquiatría*. Barcelona: Toray, 1981

Chronister RB, DeFrance JF (eds.): *The neurobiology of the nucleus accumbens*. Brunswick, ME: Haer Institute Press, 374 págs., 1981 a

Chronister RB, DeFrance JF: Nucleus accumbens in historical perspective. Págs 1-6 en: Chronister RB y DeFrance JF (eds.): *The neurobiology of the nucleus accumbens*. Brunswick, ME: Haer Institute Press, 1981 b

Ciba Foundation: *Functions of the basal ganglia*. Ciba Foundation Symposium 107. Londres: Pitman, 282 págs, 1984

Cohen L, Holliday M: *Statistics for social scientists*. Londres: Harper & Row, 1982

Conrad LCA, Pfaff DW: Autoradiographic tracing of nucleus accumbens efferents in the rat. *Brain Research* 113: 589-596, 1976

Coyle JT, Enna SJ (eds): *Neuroleptics: neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. Nueva York: Raven, 342 págs, 1983

Denenberg VH: Open-field behavior in the rat; what does it mean?. *Annals New York Academy of Sciences*, 159: 852-859, 1969

Divac I, Oberg RGE (eds.): *The neostriatum*. Oxford: Pergamon Press, 334 págs, 1979

Doane BK, Livingston KE: *Limbic system. Functional organization and clinical disorders*. Nueva York: Raven Press, 349 págs, 1986

Domesick VB: Further observations on the anatomy of nucleus accumbens and caudatoputamen in the rat: similarities and contrasts. Pág. 7-40 en: Chronister RB y DeFrance JF (eds): *The neurobiology of the nucleus accumbens*. Brunswick, ME: Haer Institute Press, 1981

- Downie NM, Heath RW: Métodos estadísticos aplicados. Madrid: Ediciones del Castillo, 373 págs, 1977
- Dunn AJ, Alpert JE, Iversen SD: Dopamine denervation of frontal cortex or nucleus accumbens does not affect ACTH-induced grooming behavior. Behavioural Brain Research 12: 307-315, 1984
- Eisenstein N, Terwilliger RF: Social facilitation of muricidal behavior in the rat. Physiology and Behavior 33: 279-282, 1984
- Eveden JL, Carli M: The effects of 6OHDA lesions of the nucleus accumbens and caudate nucleus of the rats on feeding in a novel environment. Behavioural Brain Research 15: 63-70, 1985
- Fahn S, Jenner P, Marsden CD, Teychenne P (eds): Recent developments in Parkinson's disease. Nueva York: Raven Press, 375 págs, 1986
- Feldkircher KM, Finneran MT, Nicosia NE et al.: Schizophreniform behavior in rats: effects of L-dopa on various behavioral and physiological phenomena. Physiological Psychology 12: 156-158, 1984
- Fibiger HC, Lloyd KG: Neurobiological substrates of tardive dyskinesia: the GABA hypothesis. Trends in Neurosciences 7: 462-464, 1984
- Fibiger HC, Zis AP, McGeer EG: Feeding and drinking deficits after 6-hydroxydopamine administration in the rat: similarities to the lateral hypothalamic syndrome. Brain Research 55: 135-148, 1973
- Fink JS, Smith GP: Mesolimbic cortical dopamine terminal fields are necessary for normal locomotor and investigatory exploration in rats. Brain Research 199: 359-384, 1980
- Fonnum F, Walaas I: Localization of neurotransmitters in nucleus accumbens. Págs 259-272 en: Chronister RB, De France JF (eds) The neurobiology of the nucleus accumbens. Brunswick, ME: Haer Institute, 1981
- Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G: Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. Physiological Reviews 63: 844-899, 1983
- Galey D, Simon H, Le Moal M: Behavioral effects of lesions in the A10 dopaminergic area of the rat. Brain Research 124: 83-97, 1977

Gentsch C, Lichtsteiner M, Feer H: Locomotor activity, defecation score and corticosterone levels during an open field exposure: a comparison among individually and group-housed rats, and genetically selected rat lines. *Physiology and Behavior* 27: 183-186, 1981

Glick SD (ed.): Cerebral lateralization in nonhuman species. Orlando: Academic Press, 288 págs, 1985

Goldstein M, Lieberman A, Pearson J: Relatively high levels of dopamine in nucleus accumbens of levodopa treated patients with Parkinson's disease. *Journal Neural Transmission* 54: 129-134, 1982

Groenewegen HJ, Russchen FT: Organization of the efferent projections of the nucleus accumbens to pallidal, hypothalamic and mesencephalic structures: a tracing and immunohistochemical study in the cat. *Journal of Comparative Neurology* 223: 347-367, 1984

Gunne LM, Häggström Je, Sjöquist B: Association with persistent neuroleptic-induced dyskinesia of regional changes in brain GABA synthesis. *Nature* 309: 347-349, 1984

Hartgraves SL, Kelly PH: Inhibition of drug-induced circling by gabaergic activity in the nucleus accumbens. *Brain Research Bulletin* 11: 315-320, 1983

Hassler R, Chung JW: The discrimination of nine different types of synaptic boutons in the fundus striati (nucleus accumbens septi). *Cell and Tissue Research* 168: 489-505, 1976

Havemann U, Winkler M, Kuschinsky K: The effects of D-ala², D-leu⁵-enkephalin injection into the nucleus accumbens on the motility of rats. *Life Sciences* 33: 627-630, 1983

Hawkins MF: Central nervous system neurotensin and feeding. *Physiology and Behavior* 36: 1-8, 1985

Heimer L, van Hoesen G: Ventral striatum. Págs. 147-154 en: Divac I, Oberg RGE (eds): *The neostriatum*. Oxford: Pergamon Press, 1979

Heimer L, Switzer RD, van Hoesen G: Ventral striatum and ventral pallidum. Components of the motor system?. *Trends in Neurosciences* 7: 83-87, 1982

Hoebel BG, Hernández L, McLean S et al: Catecholamines, enkephalin and neurotensin in feeding and reward. Págs 465-478 en: Hoebel BG, Novin D (eds). *The neural basis of feeding and reward*. Brunswick ME: Haer Institute, 1982

Hökfelt T, Skirbol L, Rehfeld JF, Goldstein M, Markey K, Dann O: A subpopulation of mesencephalic dopamine neurons projecting to limbic areas contains a CCK-like peptide: evidence from immunohistochemistry combined with retrograde tracing. *Neuroscience* 5: 2093-2124, 1980

Hornykiewicz O: Brain catecholamines in schizophrenia, a good case for noradrenaline. *Nature* 299: 484-486, 1982

Iversen LL, Reynolds GP, Snyder SH: Pathophysiology of schizophrenia-causal role for dopamine or noradrenaline. *Nature* 305: 577, 1983

Johansson O, Hökfelt T: Nucleus accumbens: transmitter histochemistry with special reference to peptide containing neurons. Págs 147-172 en: Chronister RB y DeFrance JF (eds). *The neurobiology of the nucleus accumbens*. Brunswick, ME: Haer Institute, 1981

Jones DL, Mogenson GJ: Nucleus accumbens to globus pallidus GABA projection subserving ambulatory activity. *American Journal of Physiology* 238: R65-R69, 1980 a

Jones DL, Mogenson GF: Nucleus accumbens to globus pallidus GABA projection: Electrophysiological and iontophoretic investigations. *Brain Research* 188: 93-105, 1980 b

Jones DL, Mogenson GJ, Wu M: Injections of dopaminergic, gabaergic, cholinergic and serotonergic drugs into the nucleus accumbens. *Neuropharmacology* 20: 29-37, 1981

Joyce EM, Koob GF: Amphetamine, scopolamine and caffeine induced locomotor activity following 6-hydroxydopamine lesions of the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology* 73: 311-313, 1981

Kaiya H (ed): *Psychobiology of schizophrenia*. Oxford: Pergamon Press, 1982

Kehene JH, Sant WW, Sorenson CA: The effects of radio-frequency lesions of the nucleus accumbens on d-amphetamine-induced locomotor and rearing behavior in rats. *Psychopharmacology* 75: 363-367, 1981

Kelley AE, Domesick VB: The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: An anterograde and retrograde horseradish peroxidase study. *Neuroscience* 7: 2235-2321, 1982

Kelley AE, Domesick VB, Nauta WJH: The amygdalostriatal projection in the rat, an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience* 7: 615-630, 1982

Kelley AE, Stinus L: The distribution of the projection from the parataenial nucleus of the thalamus to the nucleus accumbens in the rat: an autorradiographic study. *Experimental Brain Research* 54: 499-512, 1984

Kelly PH, Roberts DCS: Effects of amphetamine and apomorphine on locomotor activity after 6-OHDA and electrolytic lesions of the nucleus accumbens septi. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 19: 137-143, 1983

Kelly PH, Seviour FW, Iversen SD: Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Research* 94: 507-522, 1975

König JFR, Klippel RA: The rat brain: a stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Nueva York: Krieger, 162 págs, 1974

Koob GF, Riley SJ, Smith SC, Robbins TW: Effects of 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity and amphetamine anorexia in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 92: 917-927, 1978

Krayniak PF, Meibach RC, Siegel A: A projection from the entorhinal cortex to the nucleus accumbens in the rat. *Brain Research* 209: 427-431, 1981

Kwak S, Kanazawa I, Sugita H, Toyokura Y: Tridimensional distribution of markers of neurotransmitters within the "accumbens area" of normal human brains. *Neuroscience* 13: 717-731, 1984

Le Moal M, Dantzer R, Morméde P, et al.: Behavioral effects of peripheral administration of arginine vasopressin: A review of our search for a mode of action and a hypothesis. *Psychoneuroendocrinology* 9: 319-341, 1984

Le Moal M, Galey D, Cardo B: Behavioral effects of local injection of 6-OHDA in the medial ventral tegmentum in the rat. Possible role of the mesolimbic dopaminergic system. *Brain Research* 88: 190-194, 1975

Lee SC, Yamamoto T, Ueki S: Characteristics of aggressive behavior induced by nucleus accumbens septi lesions in rats. *Behavioral and Neural Biology* 37: 237-245, 1983

Leung PMB, Rogers QR: Hyperphagia after ventral tegmental lesions and food intake responses of rats fed disproportionate amounts of dietary amino acids. *Physiology and Behavior* 25: 457-464, 1980

López-Escobar FJ, Pérez-Lucena E, Mir D: Programa para el análisis de comportamiento mediante ordenador. XXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Oviedo, 1985

Marshall JF, Richardson JS, Tietelbaum P: Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome. *Journal Comparative Physiological Psychology* 87: 808-830, 1974

Marsden CD: Which motor disorder in Parkinson's disease indicates the true motor function of the basal ganglia. Pág. 225-241 en: Ciba Foundation. Functions of the basal ganglia. Londres: Pitman, 1984

Matthysse S: Nucleus accumbens and schizofrenia. Pág. 351-359 en: Chronister RB y DeFrance JF (eds) The neurobiology of the nucleus accumbens. Bruswick, ME: Haer Institute Press, 1981

Memo M, Kleiman JE, Hanbauer I: Coupling of dopamine D1 recognition sites with adenylate cyclase in nuclei accumbens and caudatus of schizophrenics. *Science* 221: 1304-1307, 1983

Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY: From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress Neurobiology*, 14: 69-97, 1980

Mogenson GJ, Swanson LW, Wu M: Neural projections from nucleus accumbens to globus pallidus, substantia innominata and lateral preoptic lateral hypothalamic area: an anatomical and electrophysiological investigation in the rat. *Journal of Neuroscience* 3: 189-202, 1983

Mogenson GJ, Yim CY: Electrophysiological and neuropharmacological behavioral studies of the nucleus accumbens : implications for its role as a limbic-motor interface. Págs, 210-229 en: Chroniste RB y DeFrance JF (eds): The neurobiology of the nucleus accumbens. Bruswick, ME: Haer Institute Press, 1981

Myers RD (ed.) *Methods in Psychobiology*. Vol. 1 . Laboratory techniques in Neuropsychology and Neurobiology. Londres: Academic Press, 356 págs, 1971

Myers RD (ed.) *Methods in Psychobiology*. Vol. 2. Specialized laboratory techniques in Neuropsychology and Neurobiology. Londres: Academic Press, 398 págs, 1972

Nabeshima T, Yamada K, Yamaguchi K et al.: Effects of lesions in the striatum, nucleus accumbens and medial raphe on phencyclidine-induced stereotyped behaviors and hyperactivity in rats. *European Journal of Pharmacology* 91: 455-462, 1983

Nadaud D, Simon H, Herman JP, Le Moal M: Contributions of the mesencephalic dopaminergic system and the trigeminal sensory pathway to the ventral tegmental aphagia syndrome in rats. *Physiology and Behavior* 33: 879-887, 1984

Nauta HJW: A proposed conceptual reorganization of the basal ganglia and telencephalon. *Neuroscience* 4: 1875-1881, 1979

Nauta HJW, Domesick VB: Afferent and efferent relationships of the basal ganglia. Págs 3-24 en : Ciba Foundation. Functions of the basal ganglia. Ciba Foundation Symposium 107. Londres: Pitman, 282 págs, 1984

Nauta HJW, Smith GP, Faull RLM: Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. *Neuroscience* 3: 385-401, 1978

Oberg RGE, Divac I: "Cognitive" functions of the neostriatum. Pág. 291-313 en: Divac I, Oberg RGE, (eds.). The neostriatum. Oxford: Pergamon Press, 334 págs., 1979

Olds ME: Reinforcing effects of morphine in the nucleus accumbens. *Brain Research* 237: 429-440, 1982

Paxinos G (ed): The rat nervous system. Vol 1. Forebrain and midbrain. Londres: Academic Press, 535 págs., 1985

Paxinos G, Watson C: The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney: Academic Press, sin paginación, 1982

Pellegrino LJ, Cushman AJ: Use of stereotaxic technique. Págs 67-90 en: Myers RD (eds). *Methods in Psychobiology*, Vol 1. Londres: Academic Press, 1971

Pellegrino LJ, Pellegrino AS, Cushman AJ: A stereotaxic atlas of the rat brain. Segunda edición. Nueva York: Plenum Press, 284 págs, 1979

Pérez-Lucena E, López-Escobar FJ, Mir D: Aumento de la deambulación y disminución de la exploración en ratas con lesión del núcleo accumbens. XXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Oviedo, 1985

Pérez-Lucena E, López-Escobar FJ, Mir D: Diferencias en la primera fase del comportamiento muricida en ratas con lesión del núcleo accumbens. I Congreso Sociedad Española de Neurociencia. Madrid, 1985

Pijnenburg AJJ, Woodruff GN, van Rossum JM: Ergometrine induced locomotor activity following intracerebral injection into the nucleus accumbens. *Brain Research* 59: 289-302, 1973

- Powell EW, Leman RB: Connections of the nucleus accumbens . Brain Research 105: 389-403, 1976
- Rivera ML, Mir D: Incremento de la conducta exploratoria en ratas por lesión del caudado-putamen. Psiquis 3: 137-143, 1982 a
- Rivera ML , Mir D: Efectos de la lesión del caudado-putamen en ratas sobre la ingestión de alimentos. Actas Luso-españolas de Neurología y Psiquiatría 10: 215-222, 1982 b
- Rivera ML, Mir D: Efectos de la lesión del caudado-putamen en ratas sobre el condicionamiento operante. Archivos de Neurobiología 46: 15-22, 1983
- Roffler-Tarlov S, Graybiel AM: Weaver mutation has differential effects on the dopamine containing innervation of the limbic and nonlimbic striatum. Nature 307: 62-66, 1984
- Rose FD, Dell PA, Love S: Doppler shift radar monitoring of activity of rats in a behavioural test situation. Physiology and Behavior 35: 85-88, 1985
- Rosen GD, Finklestein S, Stoll AL et al.: Neurochemical asymmetries in the albino rat's cortex, striatum and nucleus accumbens . Life Sciences 34: 1143-1148, 1984
- Russell PA, Williams DI: Effects of repeated testing on rats' locomotr activity in the open field. Animal Behavior 21: 109-112, 1973
- Sessions GF, Meyerhoff JL, Kant GJ, Koob GF: Effects of lesions of the ventral medial tegmentum on locomotor activity, biogenic amines and response to amphetamine in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior 12: 603-608, 1980
- Sherman GF, Garbanati JA, Rosen GD, Yutzey DA, Denenberg VH: Brain and behavioral asymmetries for spatial preference in rats. Brain Research 192: 61-67, 1980
- Siegel S: Non parametric statistics for the behavioural sciences. Nueva York: Mc Graw-Hill, 1956
- Simon H, Le Moal M, Calas A: Efferents and afferents of the ventral tegmental-A10 region studied after local injection of (3H) leucine and horseradish peroxidase. Brain Research 178: 17-40, 1979
- Simon H, Le Moal M, Galey D: Silver impregnation of dopaminergic systems after radiofrecuency and 6-OHDA lesions of the rat ventral tegmentum. Brain Research 115: 215-231, 1976

- Singer G, Wallace M: Effects of 6-OHDA lesions in the nucleus accumbens on the acquisition of self injection of heroin under schedule and non schedule conditions in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 20: 807-809, 1984
- Singer G, Wallace M, Hall R: Effects of dopaminergic nucleus accumbens lesions on the acquisition of schedule induced self injection of nicotine in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 17: 579-581, 1982
- Skinner JB: *Neuroscience : A laboratory manual*. Philadelphia: Saunders, 225 págs, 1971
- Smith GP: The control of food intake. Págs 2-12 en: Brobeck JR (ed) *Betsy Taylor's Physiological basis of medical practice*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979
- Smith JE, Guerin GF, Co C, Barr TS, Lane JD: Effects of 6-OHDA lesions of the central medial nucleus accumbens on rat intravenous morphine self-administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 23: 843-851, 1985
- Spokes EGS: The neurochemistry of Huntington's chorea. *Trends in Neurosciences* 4: 115-118, 1981
- Steinbuch HWM: Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat cell bodies and terminals. *Neuroscience* 6: 557-618, 1981
- Stevens JR: Schizophrenia and dopamine regulation in the mesolimbic system. *Trends in Neurosciences*, 2: 102-105, 1979
- Stevens JR: Pathophysiology of schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology* 6: 77-90, 1983
- Svensson L, Ahlenius S: Suppression of exploratory locomotor activity by the local application of dopamine or 1-noradrenaline to the nucleus accumbens of the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 19: 693-699, 1983
- Swanson LW, Cowan WM: A note on the connections and development of the nucleus accumbens. *Brain Research* 92: 324-330, 1975
- Swerdlow NR, Swanson LW, Koob GF: Electrolytic lesions of the substantia innominata and lateral preoptic area attenuate the "supersensitive" locomotor response to apomorphine resulting from denervation of the nucleus accumbens. *Brain Research* 306: 141-148, 1984
- Tachibana T: Open-field test for rats: correlational analysis. *Psychology Reports* 50: 899-910, 1983

Tachibana T: Mapping of open-field behavior in rats and integration of various independent study results. *Physiology and Behavior* 34: 83-87, 1985

Taghzouti K, Simon H, Louilot A, Herman JP, Le Moal M: Behavioral study after local injection of 6-hydroxydopamine into the nucleus accumbens in the rat. *Brain Research* 344: 9-20, 1985

Tassin JP, Simon H, Glowinski J et al.: Modulation of the sensitivity of dopaminergic receptors in the prefrontal cortex and the nucleus accumbens. Relationship with locomotor activity. Págs 17-30 en: *Brain neurotransmitters and hormones*. Nueva York: Raven Press, 1982

Thompson R: Introducing subcortical lesions by electrolytic methods. Págs 131-154 en: Myers RD (ed.) *Methods in Psychobiology*. Vol 1. Londres: Academic Press, 356 págs, 1971

Uhl GR, Kuhar MJ: Chronic neuroleptic treatment enhances neurotensin receptor binding in human and rat substantia nigra. *Nature* 309: 350-352, 1984

Ungerstedt U: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiologica Scandinavica* 197, Suppl 367: 1-48, 1971 a

Ungerstedt U: Adipsia and aphagia after 6OHDA induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiologica Scandinavica*, Supl. 367: 95-122, 1971 b

Vaccarino FJ, Bloom FE, Koob GF: Blockade of nucleus accumbens opiate receptors attenuates intravenous heroin reward in the rat. *Psychopharmacology* 86: 37-42, 1985

Voigt MM, Wang RY, Westfall TC: Effects of cholecystokinin on dopamine release in the nucleus accumbens. *Annals New York Academy of Sciences* 448: 671-675, 1985

Walaas I: Biochemical evidence for overlapping neocortical and allocortical glutamate projections to the nucleus accumbens and rostral caudatoputamen in the rat brain. *Neuroscience* 6: 399-405, 1981

Walaas I, Fonnum F: The effects of surgical and chemical lesions on neurotransmitter candidates in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience* 4: 209-216, 1979

Walaas I, Fonnum F: Biochemical evidence for glutamate as a transmitter in hippocampal efferents to the basal forebrain and hypothalamus in the rat brain. *Neuroscience* 5: 63-72, 1980

West CA, Reid KH, Schurr A: A simple rapid swim test to determine spatial preference in the rat. *Physiology and Behavior* 36: 393-396, 1986

Williams DJ, Crossman AR, Slater P: The efferent projections of the nucleus accumbens in the rat. *Brain Research* 130: 217-227, 1977

Willner P: Dopamine and depression: a review of recent evidence. *Brain Research Reviews* 6: 211-246, 1983

Winn P, Robbins TW: Comparative effects of infusions of 6OHDA into nucleus accumbens and anterolateral hypothalamus on the response to dopamine agonists, body weight, locomotor activity and measures of exploration in the rat. *Neuropharmacology* 24: 25-31, 1985

Wirtshafter D, Asin KE: Evidence that electrolytic median raphe lesions increase locomotion but not exploration. *Physiology and Behavior* 28: 749-754, 1982

Wynne LC, Cromwell RL, Matthysse S (eds.): *The nature of schizophrenia*. Nueva York: Wiley, 1978

Zito KA, Vickers G, Roberts CS: Disruption of cocaine and heroin self-administration following kainic acid lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 23: 1029-1036, 1985