

## ESTRUCTURA DEL SISTEMA CIRCADIANO

---

**Autor:** \* P. Matas Cascos y \*\* J. A. Madrid Pérez.

---

**Dirección:** \* Unidad de Farmacología y Toxicología. Dpto. Medicina y Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. Cáceres. Universidad de Extremadura. \*\* Unidad de Fisiología Animal. Dpto. Fisiología y Farmacología. Facultad de Biología. Universidad de Murcia.

---

### RESUMEN

La biorritmicidad es una propiedad fundamental de los seres vivos que supone una adaptación al medio externo, dada la cantidad de cambios ambientales a los que están sometidos.

El sistema circadiano de los vertebrados, responsable de la organización temporal de los procesos fisiológicos y de comportamiento, se localiza en un triunvirato constituido por el ojo, el cerebro (núcleos supraquiasmáticos) y la glándula pineal, cuyas propiedades y mecanismos de regulación varían según la escala filogenética.

En los mamíferos, las estructuras encargadas de generar fluctuaciones en las variables fisiológicas parecen ser los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo. Estos núcleos, que reciben información visual directamente de la retina, hormonal (melatonina) y de otras regiones del cerebro, transmiten la señal circadiana al hipotálamo. De esta manera, se establece la organización temporal en los mecanismos reguladores hipotalámicos que, a su vez, elaboran la adaptación del comportamiento.

---

### ESTRUCTURA DEL SISTEMA CIRCADIANO

La biorritmicidad es una propiedad fundamental de los seres vivos que supone una adaptación al medio externo, dada la gran cantidad de cambios ambientales a los que están sometidos: ciclo día-noche, ciclo lunar de 28 días, estaciones, etc. Los organismos manifiestan, en la mayoría de las variables fisiológicas, una gran variedad de ritmos de diferente naturaleza; se pueden observar ritmos en los niveles hormonales de la sangre, en las actividades enzimáticas, en la alternancia sueño-vigilia, en el ciclo sexual, incluso en otros aspectos más complejos, de tipo conductual, que requieren la sincronización del individuo con respecto a la población de su especie. Pero, estos ritmos no aparecen como una simple respuesta pasiva a los estímulos externos, sino que los propios organismos son capaces de generarlos activamente. De este modo, se obtiene un aumento de estabilidad en los seres vivos al facilitar

que el organismo se anticipe ventajosamente a los cambios ambientales.

Los ritmos biológicos están caracterizados por una serie de propiedades (Moore-Ede *et al.*, 1982) que permiten diferenciarlos de las oscilaciones producidas exclusivamente por factores ambientales cíclicos: la primera es que son de naturaleza endógena, es decir, se manifiestan incluso cuando las condiciones ambientales permanecen constantes; en segundo lugar, en condiciones naturales, los ritmos son sincronizados por estímulos ambientales periódicos; por último, es un hecho característico la naturaleza hereditaria de los ritmos. Parece ser que si en un principio las oscilaciones rítmicas surgen como una respuesta al medio ambiente, después son fijadas genéticamente en la mayoría de los organismos (Daan y Aschoff, 1982). Los ritmos biológicos abarcan una amplia gama de frecuencias, pero son los circadianos, con un período de alrededor de un día los más estudiados y, por tanto, los mejor conocidos.

El sistema circadiano está integrado por un grupo de estructuras neurológicas, cuya función es la organización temporal de los procesos fisiológicos y de comportamiento, y por una glándula endocrina, la pineal, que tiene gran importancia en su funcionalidad.

## ESTRUCTURAS NEURÓLOGICAS

Existen unas estructuras generadoras de los ritmos y otras que permiten la sincronización de estos ritmos con el medio ambiente; su localización ha sido y es todavía una de las grandes cuestiones que se plantean sobre la fisiología de este sistema.

En los mamíferos tienen tres componentes principales (Moore, 1992):

1. Uno visual, consistente en fotorreceptores conectados a las vías ópticas que propician el «encarrilamiento». Los estímulos ambientales periódicos con capacidad para sincronizar un ritmo endógeno son denominados «sincronizadores», y logran una relación estable de fase del ritmo biológico con el ritmo del sincronizador; este fenómeno recibe el nombre de encarrilamiento de un ritmo. Puesto que para la mayoría de los animales el ciclo luz-oscuridad es el sincronizador más potente, el sistema circadiano debe estar capacitado para captar las señales luminosas.

2. Osciladores, que generan una señal circadiana. Un ritmo circadiano se manifiesta aun en ausencia de señales externas o de información temporal, constituyendo lo que se denomina «ritmo de curso libre» (Aschoff y Wever, 1981); se trata de un ritmo endógeno de alrededor de un día. La biorritmicidad tiene un origen genético, existiendo diferencias en los parámetros de los distintos ritmos para cada especie animal, incluso entre distintas cepas. Tienen que existir, por tanto, estructuras orgánicas capaces de generar fluctuaciones en las variables fisiológicas denominadas osciladores. Los osciladores principales que integran el acoplamiento de los demás, para que funcionen sincronizadamente con los estímulos ambientales, se denominan «marcapasos». En los mamí-

feros la función de marcapaso la desempeñan los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (NSQ).

3. Vías eferentes desde los marcapasos hasta el sistema efector que exhibe la función circadiana. Los tejidos o sistemas fisiológicos, que no son capaces de generar por ellos mismos un ritmo, se acoplan al sistema circadiano de forma pasiva, mediante la información que les llega desde los marcapasos.

## VÍAS DE ENCARRILAMIENTO

En los análisis experimentales de la estructura circadiana de los mamíferos, uno de los pasos iniciales fue la localización de un tracto retinohipotalámico directo (TRH) que se origina en las células ganglionares de la retina y termina en los NSQ (Moore y Lenn, 1972). Más recientemente se ha demostrado que el TRH también se proyecta a las áreas anterior, lateral, y retroquiasmática del hipotálamo (Jhonson *et al.*, 1988). El TRH es suficiente para mantener el encarrilamiento de los ritmos en ausencia de otras vías visuales (Klein y Moore, 1979), perdiéndose éste tras la sección de este tracto (Jhonson *et al.*, 1988); queda, no obstante, la duda de si la pérdida de encarrilamiento, observada tras la lesión del TRH, se debe exclusivamente a la destrucción de esta vía o es también consecuencia de la afectación subsidiaria de otras estructuras.

Aproximadamente del 30-40% de las neuronas de los NSQ exhiben respuestas a la luz, de activación o supresión, y están localizadas en áreas que reciben las entradas del TRH (Meijer *et al.*, 1989). La fotosensibilidad de las neuronas de los NSQ, les permite captar el código luminoso en el rango de intensidad de la luz natural entre amanecer y oscurecer y, por lo tanto, son adecuadas para mediar el encarrilamiento de los ritmos circadianos en concordancia con el fotoperíodo (Meijer *et al.*, 1986).

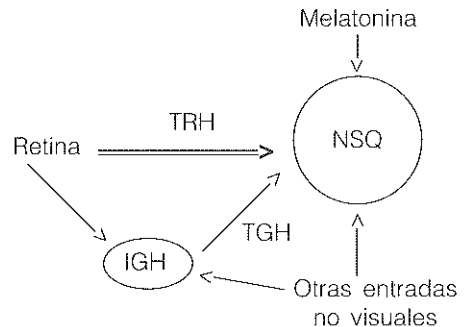
El tracto geniculohipotalámico (TGH) también parece estar involucrado en los procesos de encarrilamiento. Fue inicialmente

descrito por Swanson *et al.* (1974) en estudios de la proyección del núcleo geniculado ventro-lateral (NGvL). Más tarde Hickey y Spear (1976) encontraron en este núcleo una subdivisión designada lámina intergeniculada (LIG) que recibe una proyección bilateral de la retina. Las típicas neuronas de la LIG exhiben respuestas sostenidas a la estimulación de la retina, incrementándose al aumentar la intensidad de la luz (Harrington y Rusak, 1989). Así pues, tanto la LIG como el NSQ contienen neuronas que parecen responder principalmente a los cambios en el flujo luminoso.

No se conoce bien el sentido funcional que puede tener la superposición de las proyecciones de la retina, procedentes del TRH y del TGH, en los NSQ. El TRH parece ser suficiente para mediar el encarrilamiento por efecto de la luz y la ablación del área geniculada, en los roedores no lo impide. Sin embargo, las modificaciones que sufren los ritmos bajo ciertas condiciones experimentales son diferentes con el TGH intacto que lesionado, lo que indica claramente su influencia en el proceso de encarrilamiento (Jhonson *et al.*, 1989 / Pickard *et al.*, 1987 / Harrington y Rusak, 1988). Por otra parte el NGvL, además de recibir una proyección bilateral de la retina, recibe otras entradas del sistema sensorial y motivacional; podría servir, por tanto, como un mecanismo integrador de distintas informaciones que pueden determinar la funcionalidad del sistema circadiano.

Los NSQ reciben además otras aferencias no visuales que también intervienen en el encarrilamiento de los ritmos. Del núcleo del rafe reciben una densa entrada serotoninérgica (Pickard, 1982); por el momento no se ha determinado el papel del núcleo del rafe y su proyección serotoninérgica en la coordinación del sistema temporal, pero se sabe que interviene en el encarrilamiento porque su destrucción provoca ciertas modificaciones en este proceso. También la melatonina, la hormona pineal, contribuye a encarrilar los ritmos (Cassone *et al.*, 1986), habiéndose localizado receptores para la melatonina en

alta concentración en los NSQ (Weaver *et al.*, 1989). Su papel en esta función será revisado más adelante.



**Figura 1.**—Representación esquemática de las vías de encarrilamiento (reproducido parcialmente de Moore, 1992).

#### OSCILADORES

Los NSQ son los únicos marcapasos que se han identificado en los mamíferos. Su lesión da lugar a una pérdida de la ritmicidad (Moore y Eichler, 1972 / Stephan y Zucker, 1972 / Meijer y Rietveld, 1989), que se restablece cuando se transplanta NSQ fetal (Sawaki *et al.*, 1984 / Drucker-Colin *et al.*, 1984 / Lehman *et al.*, 1987). Cada NSQ puede funcionar como un marcapaso independiente, la supresión de uno de ellos no altera la función circadiana; la ritmicidad no desaparece hasta que no se destruye al menos el 75% del conjunto de ambos núcleos (van den Pol y Powley, 1979). La organización funcional de los NSQ no está bien determinada, pero los datos existentes hasta el momento permiten a Moore (1992) establecer la hipótesis de que los NSQ están comprendidos por múltiples osciladores que normalmente están acoplados y mutuamente sincronizados. Las neuronas de los NSQ constituirían osciladores individuales que se interconexionan en forma de red emitiendo la señal circadiana. En determinadas circunstancias, podrían disociarse en grupos de osciladores que dan lugar a la disociación de los ritmos, fenómeno conocido como «desincronización interna», en el que algunos ritmos presentan una periodicidad diferente a la que muestran otros.

Esta hipótesis no excluye la posibilidad de que existan otros osciladores, diferentes de los NSQ, en la estructura del sistema circadiano. En ausencia de los NSQ también se ha observado persistencia de diferentes ritmos en distintas especies; pero muchos de estos estudios se han realizado bajo ciclos luz-oscuridad, dejando abierta la posibilidad de la influencia de la luz o de otros factores ambientales concomitantes sobre las variables medidas. Se especula también con la idea de que la lesión de los NSQ no fuera completa. La mayor parte de las pruebas de la existencia de un oscilador diferente de los NSQ provienen de los trabajos realizados con restricción de actividad alimentaria a horarios fijos de acceso a la comida (Stephan *et al.*, 1979 / Stephan, 1989 / Boulos y Logothetis, 1990). En estos estudios, las ratas, sin NSQ y mantenidas en condiciones ambientales constantes, sólo tenían disponibilidad de comida unas pocas horas diarias; al cabo de unos días, estos animales inicialmente arrítmicos por carecer de NSQ, incrementaban su actividad, cíclicamente, unas pocas horas antes del momento de presentación de la comida. Este incremento diario de actividad desaparecía al administrarles seguidamente el alimento *ad libitum*, pero reaparecía al imponer un régimen de ayuno. Los datos obtenidos sugieren que el ritmo de actividad anticipatorio a la comida depende de un mecanismo circadiano que es funcional y anatómicamente distinto del marcapaso responsable del ritmo de actividad influenciado por la luz. La característica del oscilador que controla este ritmo anticipatorio es que se expresa en función de que exista restricción de comida a horas fijas, pero es inactivo en ausencia de este estímulo sincronizador, lo que indica que es un débil oscilador. Se desconoce exactamente su localización.

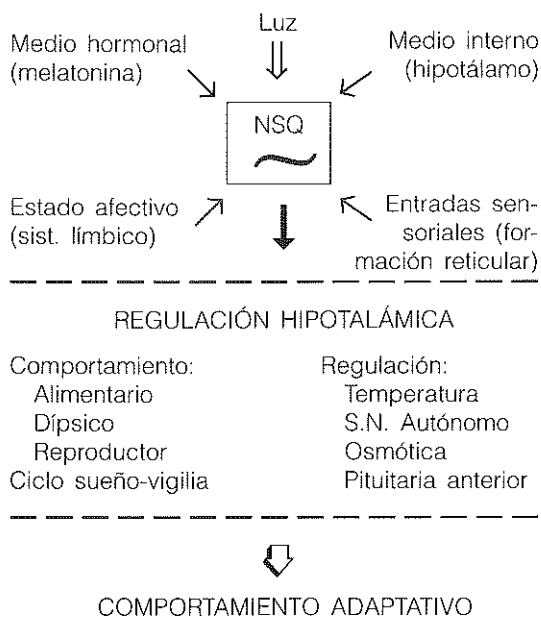
Existe la posibilidad de que el oscilador circadiano que controla el ritmo de actividad anticipatoria a la comida esté contenido en las estructuras involucradas en el control del balance energético, tales como el hipotálamo ventromedial (HVM). Varios estudios han demostrado que las lesiones del HVM abo-

len el ritmo anticipatorio. Pero también se ha descrito la eventual recuperación de la actividad anticipatoria con el HVM lesionado, lo que sugiere que este sistema funciona con una mayor plasticidad de la que, generalmente, podría esperarse de un marcapaso circadiano (Rosenwasser y Adler, 1986).

#### VÍAS EFERENTES

Las proyecciones de los NSQ han sido estudiadas por diferentes métodos (Stephan *et al.*, 1981 / Watts y Swanson, 1987 / Moore *et al.*, 1985) mostrando en todos los casos un modelo similar. Los axones emergen de los NSQ en cuatro grupos principales. El grupo mayor discurre dorsalmente a través del hipotálamo anterior, innervando el núcleo paraventricular, y produciendo un largo plexo terminal en la zona subparaventricular; algunos axones continúan hasta el núcleo dorsomedial y el área tuberal ventral. Las fibras que dejan caudalmente los NSQ innervan las zonas periventricular y retroquiasmáticas. Otro grupo se extiende lateralmente hasta el hipotálamo lateral y rostralmente hasta el área preóptica. Por último, algunas fibras se extienden hasta el *septum* lateral, el núcleo talámico paraventricular y la sustancia gris periacueductal. Así pues, la mayor parte de las eferencias de los NSQ son hipotalámicas, con una preponderancia de la innervación directa a las áreas adyacentes. Los NSQ, que reciben información visual, hormonal (melatonina) y de otras regiones del cerebro, transmiten la señal circadiana al hipotálamo. De esta forma, se establece una organización temporal en los mecanismos reguladores homeostáticos del hipotálamo, que a su vez elaboran la adaptación del comportamiento.

El neurotransmisor que más frecuentemente se ha puesto en relación con la expresión de los ritmos biológicos es la serotonina. El sistema serotoninérgico participa en la regulación de importantes funciones fisiológicas que exhiben ritmicidad, tales como la regulación de la temperatura (Feldberg y Myers, 1964 / Harvey y Milton, 1974), del sueño y la vigilia (Jouvet, 1962, 1967), de la regula-



**Figura 2.**—Diagrama ilustrativo de la funcionalidad del sistema circadiano (reproducido de Moore, 1992).

ción neuroendocrina (Krieger y Krieger, 1970 / Azmitia *et al.*, 1970 / Charli *et al.*, 1978)... Por ello se ha propuesto que el sistema serotoninérgico puede ser un instrumento en la generación de estos ritmos (Weseman y Weiner, 1990). Tanto la concentración de serotonina como el número de diferentes receptores presentan oscilaciones cíclicas, con una estructura temporal que difiere según las áreas cerebrales (Weseman y Weiner, 1990). Al estudiar el efecto de la inversión del ciclo L:O sobre alguno de estos ritmos, se ha comprobado que son encarrilables por la luz (Weseman, 1986).

Probablemente sea en el campo del comportamiento alimentario donde mejor se ha documentado el papel mediador de la serotonina. El sistema serotoninérgico cerebral parece jugar un papel específico en el control y coordinación de la organización temporal del comportamiento alimentario y de la selección de nutrientes; en los últimos 20 años se han acumulado numerosas pruebas que apoyan este hecho (Leibowitz *et al.*, 1989 / Leibowitz, 1990). La administración de serotonina (5-HT) o de fármacos serotoninérgicos, directamente sobre el núcleo

paraventricular de la rata, modifica el patrón alimentario actuando sobre los procesos de la saciedad involucrados en la terminación de las comidas (reduce la ingesta por disminución del tamaño y duración de las comidas). Pero estos efectos son dosis-dependiente, nutrientes selectivos y tiempo-dependientes, mostrando mayor intensidad al comienzo de la fase de actividad nocturna, en estrecha relación con el ritmo endógeno de 5-HT en el hipotálamo medial (Leibowitz *et al.*, 1989). Los cambios neuroquímicos rítmicos del sistema serotoninérgico en este área cerebral se han revelado en los núcleos paraventricular (NPV), ventromedial (NVM) y supraquiasmático (NSQ). Estos tres núcleos reciben proyecciones serotoninérgicas del núcleo del rafe y contienen una relativamente densa concentración de receptores 5-HT<sub>1B</sub>, que es el subtipo de receptor de la serotonina que induce hipofagia en la rata. Los NVM y NPV están relacionados con el control del balance energético y los NSQ generan los ritmos circadianos; se piensa que estos tres núcleos interactúan en la coordinación temporal del comportamiento alimentario, sirviendo posiblemente los NVM y NPV para acoplar los NSQ y el sistema efector del comportamiento alimentario (Leibowitz *et al.*, 1989).

Se ha sugerido, además, que la propia ingesta modula el comportamiento alimentario a través de la serotonina cerebral. Se postulan distintas rutas de conexión entre el sistema serotoninérgico y el estado nutricional y metabólico (Blundell, 1992): interrelación a nivel hipotalámico entre neuronas glucosensitivas y 5-HT, relación con la colecistoquinina (CCK), que además de reflejar el contenido graso de la dieta podría mediar la transmisión de la información visceral postingestiva; pero la ruta mejor caracterizada es la de los aminoácidos plasmáticos. La cantidad de triptófano (TRIP), aminoácido precursor de la serotonina, que franquea la barrera hematoencefálica depende de la relación entre este aminoácido y otros aminoácidos neutros (TPLIV), ya que compiten por el mismo sistema de transporte. Los carbohidratos pro-

mueven la secreción de insulina, que favorece la captación muscular de los aminoácidos TPLIV, y en consecuencia aumenta la relación TRIP/TPLIV. Algunos autores proponen que la ingestión de glúcidos puede potenciar la síntesis de serotonina cerebral (Wurtman, 1979) y, a través de este mecanismo, actuar sobre la selección de macronutrientes, inhibiendo la futura ingesta de carbohidratos para favorecer la de proteínas.

## GLÁNDULA PINEAL

La glándula pineal tiene un papel principal en la organización circadiana de peces, anfibios, reptiles y aves, siendo fotosensitiva. En el curso de la evolución, la pineal ha pasado de ser un órgano fotosensitivo y endocrino, a ser solamente un órgano endocrino. En los mamíferos no hay evidencias neurofisiológicas de la fotorrecepción, ni parece que la pineal tenga importancia como oscilador principal, sin embargo es un componente fundamental de la regulación de las respuestas fotoperiódicas mediadas por la secreción de la hormona melatonina.

La pineal de los mamíferos no es en sí misma rítmica ni fotosensitiva, pero la síntesis y liberación de la hormona melatonina es baja durante el día y se eleva durante la noche. La enzima llave en la regulación de la síntesis de melatonina, a partir de la serotonina, es la N-acetil-transferasa. En la pineal existen dos ritmos circadianos endógenos, uno de serotonina y otro de N-acetil-transferasa, desplazados 180°, que dependen de un marcapaso cerebral, ya que al interrumpir los impulsos nerviosos desde el cerebro a la pineal los ritmos quedan abolidos. En el caso de la N-acetil-transferasa se ha demostrado su supresión por la lesión de los NSQ. Estos ritmos son generados por un cambio diario en la liberación de noradrenalina (NA) desde los nervios simpáticos que inervan la pineal; el aumento de NA por la noche estimula los  $\beta$  receptores adrenérgicos, que incrementan la síntesis de N-acetil-transferasa por mediación del AMP cíclico. Cuando la actividad de esta enzima se eleva, los niveles de

serotonina caen. A partir de la N-acetil-serotonina se produce la melatonina que, lógicamente, presenta también un ritmo circadiano (Axelrod, 1992).

Algunas pruebas experimentales sugieren que la melatonina actúa en los NSQ influenciando la ritmicidad circadiana; los receptores específicos con alta afinidad para la melatonina localizados en los NSQ representan el sustrato bioquímico para el efecto de la melatonina en la función y ritmicidad de los NSQ. La melatonina modifica la actividad metabólica de los NSQ de la rata *in vivo* (Cassone *et al.*, 1987) y su actividad eléctrica *in vitro* (Mason y Brooks, 1988). Se han localizado receptores para la melatonina en NSQ de fetos humanos y de roedores (Weaver *et al.*, 1988). Durante el desarrollo fetal el sistema circadiano materno determina el encarrilamiento de los NSQ fetales; recientes estudios han demostrado que la administración de melatonina a hamsters preñadas con lesión de los NSQ, por lo tanto incapaces de comunicar información temporal al feto, puede encarrilar los ritmos fetales (Davis y Mannion, 1988). Pero para que se produzca un encarrilamiento a través de la melatonina es necesario que los NSQ estén intactos, ya que su destrucción bloquea este efecto (Cassone *et al.*, 1986). Es evidente, pues, que la melatonina juega un papel en el encarrilamiento de los ritmos, pero se desconoce si puede tener otra función diferente de la de participación en el acoplamiento de los osciladores. Algunos autores sugieren que, por su papel en las respuestas fotoperiódicas, la melatonina podría actuar como un *feed-back* regulador en los marcapasos circadianos de los NSQ. Por una parte el ritmo de la melatonina parece depender de los NSQ, pero a su vez la melatonina influye en la ritmicidad generada por éstos.

La función mejor establecida para la melatonina en los mamíferos es la de mediar la reproducción estacional; la cantidad de horas de luz es el dato que más claramente marca las estaciones, siendo inversamente reflejado por la duración nocturna de la li-

beración de melatonina. Así, la pineal actúa como un transductor que recoge la información sobre la longitud del día desde un oscilador circadiano, que podrían ser los NSQ, y transmite la información al sistema reproductor mediante su secreción hormonal. La ausencia de receptores en los NSQ de algunas especies fotoperiódicas sugiere que los NSQ no son necesarios como lugar de acción de la melatonina para la regulación de la reproducción estacional. Esta idea se apoya en el hecho de que la destrucción de los NSQ no impide las respuestas reproductivas a la melatonina (Biltman *et al.*, 1989). Los datos obtenidos hasta el momento respecto a la localización de receptores para la melatonina implican fuertemente a la *pars tuberalis* (PT) como lugar crítico en la regulación de la reproducción por efecto de la melatonina. La íntima relación anatómica de la PT con la zona externa de la eminencia media, permitiría informar al hipotálamo por vía humoral o nerviosa, modulando la secreción del factor liberador de hormonas gonadotropas; no se descarta la posibilidad de que el propio hipotálamo, u otros lugares, contengan receptores para la melatonina que no se hayan detectado con las técnicas actualmente utilizadas (Reppert *et al.*, 1992).

### **MECANISMO DE RETROCONTROL EN LA REGULACIÓN FUNCIONAL DEL SISTEMA CIRCADIANO**

Aunque las modificaciones de luz-oscuridad constituyen la señal primaria para el encarrilamiento del marcapasos circadiano, otras sustancias endógenas y ciertas drogas pueden actuar sobre él sirviendo de señal sincronizadora, afectando la fase de los ritmos. Actualmente se postula la existencia de un mecanismo de retrocontrol que modula el proceso de encarrilamiento (Rietveld, 1992). En los mamíferos son muy abundantes los circuitos *feed-back* que mantienen importantes funciones fisiológicas, por lo tanto, no resulta sorprendente que también el sistema circadiano posea estas características en sus mecanismos reguladores. Se ha demostrado que tanto la melatonina como la actividad motora influyen sobre los NSQ, modi-

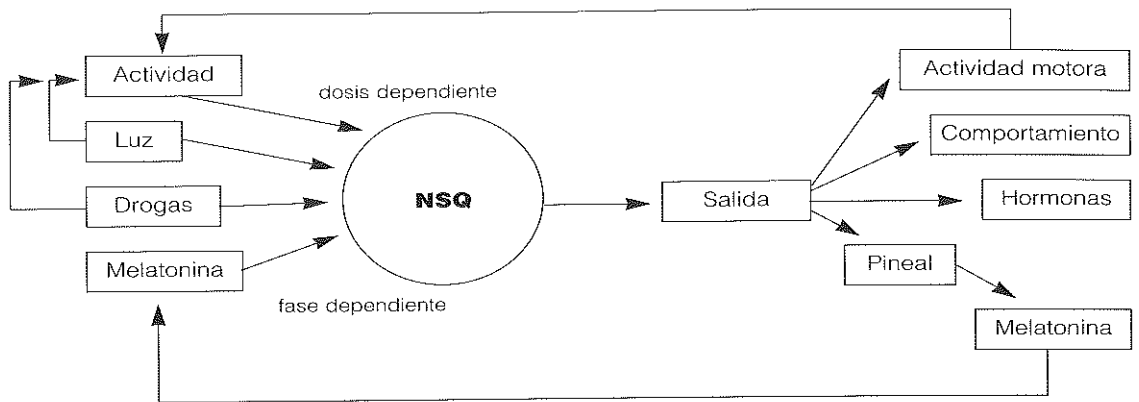
ficando la actividad del oscilador; los datos obtenidos sugieren que incluso los pulsos de luz y ciertas drogas, además de influir directamente sobre los NSQ, podrían desplazar la fase de los ritmos a través de producir un aumento de la actividad. Así Rietveld, con los datos hasta ahora acumulados, propone el siguiente esquema (Fig. 3) para la regulación del proceso de encarrilamiento de los ritmos:

### **RELACIÓN ENTRE RITMOS ULTRADIANOS Y CIRCADIANOS**

En los mamíferos, parece bastante claro que los NSQ juegan un papel en la estructura temporal de los ritmos ultradianos, pero que no los generan (Ruis *et al.*, 1987).

Uno de los trabajos que mejor documenta esta idea es el realizado por Ruis *et al.* (1987) sobre los ritmos ultradianos de la rata. Los ritmos ultradianos de la temperatura persisten tras la lesión total o parcial de los NSQ, y discurren paralelos con los ritmos ultradianos de otras funciones. Con los NSQ intactos, las elevaciones ultradianas de la temperatura predominan durante la fase de noche subjetiva; si se destruyen totalmente, los picos se distribuyen de forma bastante homogénea a lo largo del ciclo, pero si la lesión es sólo parcial esta distribución es más irregular. La influencia de los NSQ en la organización temporal ultradiana, por tanto, parece evidente. Sin embargo, puesto que la lesión de los NSQ sólo elimina la ritmicidad circadiana mientras las variaciones ultradianas persisten, la génesis de este tipo de ritmos tiene que depender de mecanismos ajenos a estos núcleos.

Actualmente existen dos tendencias a la hora de explicar el origen de las oscilaciones ultradianas en los mamíferos. Para algunos autores (Rusak, 1982), los ritmos ultradianos podrían ser el resultado de la interacción de osciladores circadianos existentes fuera de los NSQ. Proponen que tras la lesión de los NSQ estos osciladores pueden estar insuficientemente acoplados para expresar un ritmo circadiano, y exhiben únicamente un patrón ultradiano. Para Rietveld y su grupo



**Figura 3.**—Propuesta de mecanismo de retrocontrol para la regulación del funcionamiento del sistema circadiano (reproducido de Rietveld, 1992).

(Ruis *et al.*, 1987) las fluctuaciones ultradianas podrían responder a mecanismos de regulación homeostática. En ausencia de NSQ, el sueño parece estar sujeto a una regulación homeostática a corto plazo (Mistiberguer *et al.*, 1987), lo que puede indicar que el comportamiento sueño-vigilia de la rata es básicamente ultradiano aunque esté modulado circadianamente por los NSQ; así, las oscilaciones ultradianas de la temperatura podrían ser un reflejo de los estados de vigilia. De hecho, Eastman *et al.* (1983, 1984) encontraron que los episodios de vigilia precedían los picos ultradianos de temperatura, lo que sugiere una relación causal.

Sin duda, son necesarias futuras investigaciones, sobre la naturaleza de los ritmos ultradianos y su interacción con los circadianos, para obtener una visión integral del control temporal del comportamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) AXELROD, J. (1992): The pineal gland as a neuroendocrine transducer. *Discussions in Neuroscience* 8: 52-53.
- (2) AZMITIA, E.C.; ALGERI, S.; COSTA, E. (1970): In vivo conversion of  $^3\text{H}$ -L-tryptophan into  $^3\text{H}$ -serotonin in brain areas of adrenalectomized rats. *Science* 169: 201-203.
- (3) BITTMAN, E.L.; CRANDELL, R.G.; LEHMAN, M.N. (1989): Influences of the paraventricular and suprachiasmatic nuclei and olfactory bulbs on melatonin responses in the golden hamster. *Biol. Reprod.* 40: 118-126.
- (4) BLUNDELL, J.E. (1992): Serotonin and the biology of feeding. *Am. J. Clin. Nutr.* 55: 155S-159S.
- (5) BOULOS, Z.; LOGOTHETIS, D.E. (1990): Rats anticipate and discriminate between two daily feeding times. *Physiol. Behav.* 48: 523-529.
- (6) CASSONE, W.C.; CHESWORTH, M.J.; ARMSTRONG, S.M. (1986): Entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin depends upon the hypothalamic suprachiasmatic nuclei. *Physiol. Behav.* 36: 1111-1121.
- (7) CASSONE, V.M.; ROBERTS, M.H.; MOORE, R.Y. (1987): Melatonin inhibits metabolic activity in the rat suprachiasmatic nuclei. *Neurosci. Lett.* 81: 29-34.
- (8) CHARLI, J.L.; ROTZSTEJN, W.H.; PATTON, E.; KORDON, C. (1978): Effect of neurotransmitters on *in vitro* release of luteinizing-hormone-releasing hormone from the medio-basal hypothalamus of male rats. *Neurosci. Lett.* 10: 159-163.
- (9) DAAN, S.; ASCHOFF, J. (1982): Circadian contributions to survival. En: *Vertebrate circadian systems*. Ed.: Springer-Verlag. Berlin-New-York, pp. 137-181.
- (10) DAVIS, F.C.; MANNION, J. (1988): Entrainment of hamster pup circadian rhythms by prenatal melatonin injections to the mother. *Am. J. Physiol.* 255: R439-448.
- (11) DRUCKER-COLIN, R.; AGUILAR-ROBLERO, R.; GARCÍA-HERNÁNDEZ, F.; FERNÁNDEZ-CANCINO, F.; BERMÚDEZ-RATTONI, F. (1984): Fetal suprachiasmatic nucleus transplants: diurnal rhythm recovery of lesioned rats. *Brain Research.* 311: 353-357.
- (12) EASTMAN, C.; RECHTSCHAFFEN, A. (1983): Circadian temperature and wake rhythms of rats exposed to prolonged continuous illumination. *Physiol. Behav.* 31: 417-427.
- (13) EASTMAN, C.; MISTLBERGER, R.E.; RECHTSCHAFFEN, A. (1984): Suprachiasmatic nuclei lesions



- eliminate circadian temperature and sleep rhythms in the rat. *Physiol. Behav.* 32: 357-368.
- (14) FELDBERG, W.; MYERS, R.D. (1964): Effects on temperature of 5-hydroxytryptamine, adrenaline and noradrenaline injected into the cerebral ventricles or the hypothalamus of cats. *J. Physiol.* 173: 25P.
- (15) HARRINGTON, M.E.; RUSAK, B. (1988): Ablation of the geniculo-hypothalamic tract alters circadian activity rhythms of hamsters housed under constant light. *Physiol. Behav.* 42: 183-189.
- (16) HARRINGTON, M.E.; RUSAK, B. (1989): Photic responses of geniculo-hypothalamic tract neurons in the Syrian hamster. *Vis. Neurosci.* 2: 367-375.
- (17) HARVEY, C.A.; MILTON, A.S. (1974): The effect of parachlorophenylalanine on the response of the conscious cat to intravenous and intraventricular bacterial pyrogen and to intraventricular prostaglandin E<sub>1</sub>. *J. Physiol.* 234: 14-15P.
- (18) HICKEY, T.L.; SPEAR, P.D. (1976): Retinogeniculate projections in hooded and albino rats. *Exp. Brain Res.* 24: 523-529.
- (19) JHONSON, R.F.; MORIN, L.P.; MOORE, R.Y. (1988): Retinohypothalamic projections in the hamster and rat demonstrated using cholera toxin. *Brain Res.* 462: 301-312.
- (20) JHONSON, R.F.; MOORE, R.Y.; MORIN, L.P. (1989): Lateral geniculate lesions alter circadian activity rhythms in the hamster. *Brain Res. Bull.* 22: 411-422.
- (21) JOUVET, M. (1962): Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Archs. Ital. Biol.* 100: 125-206.
- (22) JOUVET, M. (1967): Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol. Rev.* 47: 117-177.
- (23) KLEIN, D.C.; MOORE, R.Y. (1979): Pineal N-acetyltransferase and hydro-xyindole-O-methyltransferase: Control by the retinohypothalamic tract and suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 174: 245-262.
- (24) KRIEGER, H.P.; KRIEGER, D.T. (1970): Chemical stimulation of the brain: Effect of adrenal cortical release. *Am. J. Physiol.* 218: 1632-1641.
- (25) LEHMAN, M.; SILVER, R.; GLADSTONE, W. R.; KAHN, R.M.; GIBSON, M.; BITTMAN, E.L. (1987): Circadian rhythmicity restored by neural transplants. *J. Neurosci.* 7: 1626-1638.
- (26) LEIBOWITZ, S.F. (1990): The role of serotonin in eating disorders. *Drugs* 39 (Suppl. 3): 33-48.
- (27) LEIBOWITZ, S.F.; WEIS, G.F.; WALSH, U.A.; VISWANATH, D. (1989): Medial hypothalamic serotonin: role in circadian patterns of feeding and macronutrient selection. *Brain Research.* 503: 132-140.
- (28) MASON, R.; BROOKS, A. (1988): The electrophysiological effects of melatonin and a putative melatonin antagonist (N-acetyltryptamine) on rat suprachiasmatic neurones *in vitro*. *Neurosci. Lett.* 95: 296-301.
- (29) MEIJER, J.H.; RIETVELD, W. (1989): The neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents. *Physiol. Rev.* 69: 671-707.
- (30) MEIJER, J.H.; GROOS, G.A.; RUSAK, B. (1986): Luminance coding in a circadian pacemaker. The suprachiasmatic nucleus of the rat and the hamster. *Brain Res.* 382: 109-118.
- (31) MEIJER, J.H.; RUSAK, B.; HARRINGTON, M.E. (1989): Photically responsive neurons in the hypothalamus of a diurnal ground squirrel. *Brain Res.* 501: 315-323.
- (32) MISTLBERGER, R.E.; BERGMANN, B.M.; RECHTSCHAFFEN (1987): Relationships among wake episodes, contiguous sleep episodes, and electroencephalographic delta waves in rat with suprachiasmatic nuclei lesions. *Sleep.* 10: 12-24.
- (33) MOORE, R.Y. (1992): The suprachiasmatic nucleus and the circadian timing system. *Discussions in Neuroscience* 8: 26-33.
- (34) MOORE, R.Y.; EICHLER, V.B. (1972): Loss of the circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic nucleus lesion in the rat. *Brain Res.* 42: 201-206.
- (35) MOORE, R.Y.; LENN, N.J. (1972): A retinohypothalamic projection in the rat. *J. Comp. Neurol.* 146: 1-14.
- (36) MOORE, R.Y.; SPEH, J.C.; CARD, J.P. (1985): Vasoactive intestinal polypeptide and peptide histidine isoleucine co-localize in neurons of the rat suprachiasmatic nucleus. *Soc. Neurosci. Abst.* 11: 1139.
- (37) MOORE-EDE, M.C.; SULZMAN, F.M.; FULLER C.A. (1982): Characteristics of circadian clocks. En: The clocks that time us. Ed.: Moore-Ede. Harvard Univ. Press. Cambridge, pp. 30-112.
- (38) PICKARD, G.E. (1982): The afferent connections of the suprachiasmatic nucleus of the golden hamster with emphasis on the retinohypothalamic projection. *J. Comp. Neurol.* 211: 65-83.
- (39) PICKARD, G.E.; RALPH, M.R.; MENAKER, M. (1987): The intergeniculate leaflet partially mediates effects of light on circadian rhythms. *J. Biol. Rhythms* 2: 35-56.
- (40) REPPERT, S.M.; RIVKES, S.A.; WEAVER, D.R. (1992): Melatonin: Sites and mechanisms of action. *Discussions in Neuroscience* 8: 61-67.
- (41) RIETVELD, W.J. (1992): The circadian network are feedback loops to the circadian oscillator of any functional importance to its control function. *Journal of Interdisciplinary Cycle Research.* 23: 140-142.
- (42) ROSENWASSER, A.M.; ADLER, N.T. (1986): Structure and function in Circadian Timing Systems: Evidence for multiple coupled circadian oscillators. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 10: 431-448.
- (43) RUIS, J.F.; RIETVELD, W.J.; BUYS, J.P. (1987): Effects of suprachiasmatic nuclei lesions on circadian and ultradian rhythms in body temper-

- rature in ocular enucleated rats. *J. of Interdisciplinary Cycle Research*. 18 (4).
- (44) RUSAK, B. (1982): Physiological models of the rodent circadian system. En: *Vertebrate Circadian System: Structure and Physiology*. Ed.: Aschoff, Daan Groos. Springer-Verlag. New York, pp. 62-74.
- (45) SAWAKI, Y.; NIHONMATSU, I.; KAWAMURA, H. (1984): Transplantation of the neonatal suprachiasmatic nucleus into rats with complete bilateral SCN lesion. *Neurosci. Res.* 1: 67-72.
- (46) STEPHAN, F.K. (1989): Forced dissociation of activity entrained to T cycles of food access in rats with suprachiasmatic lesions. *J. Biol. Rhythms* 4: 467-479.
- (47) STEPHAN, F.K.; ZUCKER, I. (1972): Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 69: 1583-1586.
- (48) STEPHAN, F.K.; BERKELEY, M.; MOSS, R. (1981): Efferent projections of the rat suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience* 6: 2626-2641.
- (49) STEPHAN, F.K.; SWANN, J.M.; SISK, C.L. (1979): Anticipation of 24-h feeding schedules in rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. *Behav. Neurol. Biol.* 25: 346-363.
- (50) SWANSON, L.W.; COWAN, W.M.; JONES, E.G. (1974): An autoradiographic study of the ventral lateral geniculate nucleus of the albino rat. *J. Comp. Neurol.* 156: 143-163.
- (51) VAN DEN POL, A.; POWLEY, T. (1979): A fine-grained anatomical analysis of the role of the rat suprachiasmatic nucleus in circadian rhythms of drinking and feeding. *Brain Res.* 160: 307-326.
- (52) WATTS, A.G.; SWANSON, L.W. (1987): Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus. II. Studies using retrograde transport of fluorescent dyes and simultaneous peptide immunohistochemistry in the rat. *J. Comp. Neurol.* 258: 230-252.
- (53) WEAVER, D.R.; NAMBOODIRI, M.A.A.; REPERT, S.M. (1988): Iodinated melatonin mimics melatonin action and reveals discrete binding sites in fetal brain. *Febs. Lett.* 288: 123-127.
- (54) WEAVER, D.R.; RIVKEES, S.A.; REPERT, S.M. (1989): Localization and characterization of melatonin receptors in rodent brain by *in vitro* autoradiography. *J. Neurosci.* 9: 2581-2590.
- (55) WESEMANN, W.; ROTSCHE, M.; SCHULZ, E.; STURM, G.; ZÖFEL, P. (1986): Circadian rhythm of serotonin binding in rat brain. I. Effect of light-dark cycle. *Chronobiol. Int.* 3: 135-139.
- (56) WESEMANN, W.; WEINER, N. (1990): Circadian rhythm of serotonin binding in rat brain. *Progress in Neurobiology* 35: 405-428.
- (57) WURTMAN, J.J.; WURTMAN, R.J. (1979): Drugs that enhance central serotonergic transmission diminish elective carbohydrate consumption by rats. *Life Sci.* 24: 895-904.