

2119

**EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA CLORIMIPRAMINA  
SOBRE LOS NÚCLEOS SEPTALES DE RATAS CON ENCEFALO AISLADO**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS**  
**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE**  
**LICENCIADO EN PSICOLOGIA**  
**presenta**  
**J. ALBERTO BARRADAS BRIBIESCA**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

CAPITULO I.	DEPRESION Y EL MECANISMO DE ACCION DE LOS FARMACOS ANTIDEPRESIVOS.	1
CAPITULO II.	LOS NUCLEOS SEPTALES: ORGANIZACION DE SISTEMAS DE CONEXIONES.	10
CAPITULO III.	TRABAJO EXPERIMENTAL.	15
CAPITULO IV.	DISCUSION.	33
BIBLIOGRAFIA.		40
APENDICE I.	EL SISTEMA LIMBICO: SUSTRATO ANATOMOFUNCIONAL DE LA ACCION DE ANTIDEPRESIVOS.	51
APENDICE II.	NEUROQUIMICA DE LOS NUCLEOS SEPTALES.	69

## CAPITULO I

### DEPRESION Y EL MECANISMO DE ACCION DE LOS FARMACOS ANTIDEPRESIVOS

Aunque en el transcurso de la vida todos nos enfrentamos con situaciones que nos hacen caer en un estado de tristeza o duelo; afortunadamente no siempre es este estado una verdadera depresión patológica. La diferenciación entre tristeza, duelo y depresión está dada por diferencias en la duración e intensidad de la respuesta emocional individual ante estímulos desencadenantes semejantes.

El grado de incidencia de la depresión es elevado; según la Organización Mundial de la Salud (OMS), ciento cincuenta millones de humanos, padecen depresión (Zermeño 1982) En México, los trastornos afectivos ocupan el cuarto lugar entre los distintos diagnósticos en las instituciones psiquiátricas; en Hospitales Generales en el Distrito Federal, la depresión ocupa el primer lugar entre todos los demás diagnósticos (Campillo 1979).

En la actualidad existen muchos y variados sistemas de clasificación de los trastornos depresivos. La revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades elaborada por la

OMS (ICD 10), incluye dentro de los trastornos afectivos, seis categorías que comprenden doce subtipos de trastornos depresivos. En el Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales (DSM III), los trastornos afectivos se clasifican en trastornos afectivos mayores, otros trastornos afectivos específicos y trastornos afectivos atípicos, cada uno contiene dos categorías que a su vez incluyen subcategorías (Pichot 1984).

Un sistema de clasificación que es particularmente útil para el problema que nos ocupa, es el que divide en depresión reactiva o psicógena y depresión orgánica o endógena (Hollister 1978, Pichot 1986). La depresión reactiva se caracteriza por la existencia de un factor precipitante; mientras que la depresión endógena se considera como secundaria o simultánea a alguna alteración somática cuyo substrato está por definirse, en consecuencia, no se detecta un estímulo desencadenante.

Adoptando este sistema de clasificación, nos es de particular interés la depresión endógena, la cual se presenta con mayor frecuencia en adultos jóvenes, de entre 20 y 25 años de edad y afecta más al sexo femenino (Calderón 1985).

En el paciente deprimido se expresan una serie de trastornos de carácter afectivo, intelectual, conductual y

somático. Se ha observado que existe una mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas como resultado de una posible alteración del sistema inmunológico (Dorian y Garfinkel 1987, Irwin et al. 1987) y al desarrollo de otras enfermedades, así como una alta tendencia a los accidentes y al suicidio (Baldezarini 1982, Calderón 1985, Thompson y Thomas 1986); alteraciones del sueño, como acortamiento de la latencia de la primera fase REM, mayor ocurrencia de movimientos oculares en esta fase, así como un aumento en el número de despertares, una disminución en la fase de sueño delta y un incremento en la duración de la fase REM (Emslie et al 1987, Kupfer et al. 1978, Kupfer et al. 1985).

Por otro lado, existen grupos de pacientes deprimidos que presentan alteraciones de carácter endócrino, como la falla de la dexametasona para bloquear el aumento nocturno de cortisol, la presencia de hipoglicemia tras la administración de insulina sin cambio en los niveles de la hormona del crecimiento y la ausencia de liberación de algunas hormonas tiroideas que aparecen en poblaciones sanas después de la inyección del factor liberador de estas hormonas (Schlessler et al. 1979, Carroll et al. 1981, Ball 1987).

En base a estas observaciones presentadas de una manera muy general podemos concluir que la depresión es un trastorno

que se caracteriza por alteraciones en el funcionamiento de varios sistemas y aunque estas alteraciones pudieran definir subpoblaciones de deprimidos, de cualquier manera la depresión es un padecimiento que afecta a todo el organismo.

En el desarrollo del conocimiento del mecanismo de acción de los antidepresivos, se pudo determinar que los antidepresivos tricíclicos, que por otro lado son los más comunmente utilizados (Klerman 1975), tienen su mecanismo básico de acción, impidiendo que el transmisor sináptico monoaminérgico sea recapturado por la terminal presináptica y de esta manera exista mayor cantidad del transmisor disponible, por lo que será más probable que los receptores posinápticos sean ocupados, ejerciendo de esta manera, una acción agonista sobre la transmisión aminérgica, particularmente en los sistemas que utilizan noradrenalina (NA), 5 hidroxitriptamina o serotonina (5-HT) como mediador y en menor medida, a los sistemas en los que la dopamina (DA) es el transmisor sináptico (Kessler 1982, Michalewski et al. 1980).

Existen dos grupos de antidepresivos tricíclicos, de acuerdo a su estructura química, los que tienen en su cadena alifática una amina terciaria (ej: clorimipramina, amitriptilina) y los que tienen una amina secundaria (ej: desipramina, nortriptilina). Se ha propuesto que los

antidepresivos tricíclicos que contienen una amina terciaria poseen un efecto ansiolítico y actúan básicamente sobre terminales serotoninérgicas; mientras que los que contienen una amina secundaria, incrementan la actividad psicomotora y actúan sobre terminales noradrenérgicas, sin embargo, estas correlaciones no han sido totalmente apoyadas por la experiencia clínica (Biel 1975, Uriarte 1985).

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), constituyen otro grupo importante de antidepresivos y actúan básicamente bloqueando la acción de la enzima responsable de la degradación de las monoaminas: las catecolaminas NA y DA y la indolamina 5-HT; como consecuencia de esta acción, hay mayor concentración del transmisor sináptico disponible para ejercer su acción sobre el receptor y el efecto fisiológico sobre la transmisión. En el caso de los antidepresivos tricíclicos, se expresa en un agonismo farmacológico, por la misma razón; existirán mayor cantidad de receptores posinápticos ocupados por el neurotransmisor (Hollister 1978, Baldesarini 1982).

Con el surgimiento de estos dos grupos de fármacos antidepresivos, y el conocimiento de su acción celular sobre la transmisión monoaminérgica, se contó con las premisas que dieron lugar al surgimiento de las hipótesis monoaminérgicas de la depresión (Hipótesis Noradrenérgica, Hipótesis

Serotonérgica). Por otro lado, a mediados de la década de los 60s, con el surgimiento de las técnicas histoquímicas y su aplicación a la descripción de la organización anatómica de los sistemas transmisores aminérgicos, pudo conocerse de manera más detallada, la forma en que los principales conglomerados aminérgicos del encéfalo se distribuyen, para ejercer su acción sobre diferentes estructuras y particularmente, las que constituyen el sistema límbico (O'Brien 1978, Ungerstedt et al. 1971).

Con el apoyo paralelo de resultados obtenidos por técnicas neurofisiológicas clásicas, de registro, lesión y estimulación de las diferentes estructuras cerebrales, ha podido establecerse un correlato anatomofuncional, mejor definido en el fenómeno depresivo, pues queda claro que la depresión constituye un fenómeno que se caracteriza por una alteración en el funcionamiento de las estructuras que integran la respuesta emocional cuyo sustrato anatomofuncional lo constituye el sistema límbico. A todo esto se han añadido los hallazgos relacionados a la alteración o regulación del funcionamiento de estructuras cerebrales, especialmente límbicas, por la manipulación farmacológica con drogas antidepresivas (Shildkraut y Kety 1967).

Todos estos trabajos morfológicos, funcionales, bioquímicos y neurofarmacológicos, señalan por un lado, como sustrato anatomofuncional de la depresión a las estructuras que constituyen al sistema límbico y como sustrato neuroquímico, inicialmente a los sistemas transmisores monoaminérgicos.

Más recientemente, con el surgimiento de otro grupo de fármacos antidepresivos, los llamados atípicos que constituyen un grupo heterogéneo de drogas con estructuras químicas diversas y diferentes mecanismos de acción, pero con efectos similares, las teorías monoaminérgicas de la depresión, resultan ya no ser tan explicativas del fenómeno. Este hecho diversifica las líneas de abordaje al problema de establecer los correlatos anatomofuncionales de la depresión, principalmente a nivel neuroquímico y neurofarmacológico, en donde empiezan a ser propuestos y confirmada la participación de otros sistemas transmisores, por ejemplo: colinérgicos, GABAérgicos, peptidérgicos, entre otros. Aunque en la línea de la acción de los antidepresivos sobre sistemas aminérgicos, se siguen recabando datos que demuestran la acción de fármacos antidepresivos a otros niveles de la transmisión monoaminérgica, además de la inhibición de la recaptura o el bloqueo de las monoaminooxidasas (MAO).

En 1974, se sugirió la posibilidad de que en los trastornos afectivos existiera una alteración en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos (Ashcroff 1974). Si la sensibilidad del receptor se encuentra abatida, la frecuencia de disparo de la célula posináptica disminuye y a la inversa, si la sensibilidad del receptor se incrementa, puede observarse un aumento en la respuesta de la neurona.

Otros autores (Extein et al. 1980) han sugerido que en pacientes deprimidos y maníacos existe una disminución en la sensibilidad de receptores adrenérgicos posinápticos, aunque no se ha podido definir si esta disminución es secundaria a la reducción en el número de receptores o de la afinidad hacia el neurotransmisor. Esta disminución de la sensibilidad en los sistemas noradrenérgicos parece estar acompañada por un decremento de la actividad del segundo mensajero adenosin monofosfato cíclico (AMPC). La reducción de la síntesis de AMPC en respuesta a la NA en pacientes deprimidos, puede ser causada por subsensibilidad de receptores adrenérgicos posinápticos que estimulan la síntesis de AMPC ó por hipersensibilidad de receptores adrenérgicos presinápticos, los cuales inhiben la síntesis de AMPC. El efecto sobre los receptores posinápticos parece ser el más probable (Pandey et al. 1979).

Por otro lado, se ha observado que después del tratamiento repetido con drogas antidepresivas se eleva la sensibilidad de los receptores serotoninérgicos. Esto sugiere que en los individuos deprimidos, los receptores serotoninérgicos pueden tener una sensibilidad reducida (Jones 1980, Ogren et al. 1979, Spyraiki y Fibiger 1981).

De este modo, la modulación de la sensibilidad de diversos receptores puede ser un mecanismo de acción común de los antidepresivos tricíclicos, atípicos, de los IMAOs y aún de la terapia electroconvulsiva (Lapierre 1982, Charney 1981 Sugrue 1983).

## CAPITULO II

### LOS NUCLEOS SEPTALES: ORGANIZACION DE SISTEMAS DE CONEXIONES

Se ha reportado que los núcleos septales son la región cerebral donde se presentan las más altas tasas de autoestimulación intracraneal en animales de experimentación (Olds 1954, Garder y Malmo 1969) y esto se ha relacionado con el hecho de que uno de los signos característicos del paciente deprimido, es su incapacidad para experimentar placer (Klein 1974), lo que señala al complejo septal como un componente básico implicado en el mecanismo de acción de las terapias antidepressivas.

Los núcleos septales son un componente importante del sistema límbico, han sido implicados en una gran variedad de funciones: regulación de expresión emocional, intervención en el control de respuestas vegetativas, presión sanguínea, respiración, antipirexis endógena, ingestión de agua y sales, así como en la regulación de respuestas neuroendócrinas, por ejemplo, liberación de ACTH. En apoyo a esta complejidad aparente de funciones septales, los estudios neuroanatómicos han demostrado una complejidad de fibras de conexión aferentes y eferentes en los núcleos septales (Swanson y Cowan 1979).

El núcleo accumbens ha sido considerado un componente del neostriado, puesto que constituye una extensión medial de la cabeza del núcleo caudado (Lauer 1945); sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en que debe ser incluido dentro de los núcleos septales, dado que desde el punto de vista funcional está más íntimamente relacionado con estos núcleos, que con estructuras del neostriado (Powell y Leman 1976, Swanson y Cowan 1975).

#### **Conexiones aferentes:**

Las dos fuentes más importantes de aferentes al septum, están formadas por los campos CA3 y CA1 del hipocampo dorsal y ventral, que proyectan por medio del sistema del fórnix precomisural, al hipotálamo con fibras mixtas originadas a través del fascículo prosencefálico medio. Otra fuente de aferencias importantes a los núcleos septales están constituidas por fibras que se originan en el telencéfalo, la corteza olfatoria y el complejo amigdalino, y las principales conexiones de este origen, arriban a los núcleos septal lateral, de la banda diagonal y de la cama de la estria terminal. Otro grupo de aferencias está constituido por neuronas aminérgicas del tallo cerebral, que ascienden a los núcleos septales, vía fascículo prosencefálico medio.

Utilizando métodos de impregnación de plata, se ha definido que las conexiones aferentes más importantes al núcleo accumbens provienen de otros núcleos septales, incluyendo el núcleo ventral de la banda diagonal (Meibach y Siegel 1977), así como de la corteza cingulada, en donde las fibras están organizadas topográficamente en diferentes especies animales (Williams et al. 1977). Por medio de lesiones hipocampales, se ha encontrado degeneración de terminales en el núcleo accumbens (Meibach y Siegel 1976). Por técnicas autorradiográficas se ha señalado que la región ventral del subiculum y la parte adyacente del campo CA1 del hipocampo, proyectan al núcleo accumbens (Krayniak et al. 1981). Por último, se ha señalado, con la ayuda de técnicas de registro de potenciales provocados, que el núcleo amigdalino proyecta al núcleo accumbens, tanto por medio de la estria terminal, como por medio del fascículo longitudinal de asociación (Ito et al. 1974).

#### **Conexiones eferentes:**

Las conexiones eferentes de los núcleos septales han sido bien definidas con la ayuda de técnicas de marcadores retrógrados y anterógrados en el cerebro de la rata (Swanson y Cowan 1979):

El núcleo septal lateral en sus porciones dorsal, intermedia y ventral, proyecta al complejo septum medial-banda diagonal y por medio del fascículo prosencefálico medio, al núcleo preóptico medial, áreas hipotalámicas anterior y lateral y núcleos dorsomedial y mamilar del hipotálamo y área tegmental ventral de mesencéfalo.

El complejo septum medial-banda diagonal proyecta, por medio del sistema fórnix fimbria y posiblemente por el cíngulo, hacia la formación hipocampal dorsal; por medio del fascículo prosencefálico medio, a las áreas preópticas medial y lateral y al complejo mamilar. El núcleo septal medial proyecta al área tegmental ventral, al rafé mesencefálico y al núcleo parataenial del tálamo, en tanto que el núcleo de la banda diagonal, proyecta a corteza límbica anterior.

El área septal posterior, formada por los núcleos septofimbrial y triangular, tiene su mayor contingente de proyecciones eferentes al núcleo habenuar lateral y al núcleo interpeduncular.

El núcleo de la cama de la estria terminal proyecta por el fascículo prosencefálico medio a: sustancia inominada, núcleo accumbens, la mayoría de los núcleos hipotalámicos y al área preóptica, al campo tegmental ventral, al rafé dorsal y

medio, al locus coeruleus, a los núcleos anterior, paraventricular y parataenial del tálamo y al núcleo habenular medial; y por medio de la estria terminal, a los núcleos medial y central del complejo amigdalino y al área amigdalohipocampal.

Con técnicas autorradiográficas y de degeneración axónica, se ha definido al hipotálamo lateral y el núcleo de la cama de la estria terminal y en menor medida, al giro cíngulado, septum, núcleo ventral de la banda diagonal, núcleos talámicos de la línea media, núcleo habenular, núcleo caudado y sustancia nigra, como las principales proyecciones eferentes del núcleo accumbens (Powell y Leman 1976, Williams et al. 1977).

## CAPITULO III

### TRABAJO EXPERIMENTAL

En trabajos previos de nuestro grupo, ha sido reportada la existencia de un incremento de la frecuencia de descarga de las neuronas septales de la rata, especialmente en la región de la división dorsal del núcleo lateral, por la aplicación de clorimipramina y otros antidepresivos (trazodona, isocarboxacida), así como por el uso de otras terapias antidepresivas no farmacológicas como la aplicación de electrochoque o la privación de sueño (Alcalá-H 1985, Marván 1987).

Los núcleos septales son un componente básico del sistema límbico, y al igual que otras estructuras límbicas, como el hipotálamo o amígdala, han sido frecuentemente implicadas en funciones de regulación emocional, endócrina y neurovegetativa.

Los núcleos septales se encuentran entre las estructuras que Olds y Milner (Olds y Milner 1954) identificaron como zonas de placer, dado que los animales con electrodos implantados en esta zona presentan tasas altas de autoestimulación.

Por otro lado, estos centros han sido relacionados con la depresión, con base en la observación clínica de que los pacientes deprimidos han perdido la capacidad de experimentar placer (Klein 1974).

Es nuestro interés, definir la base anatomofuncional de las terapias antidepresivas. Los núcleos septales están conectados con otras estructuras que aguardan ser exploradas.

Dado que en los estudios previos de nuestro grupo, las conclusiones surgieron del estudio del efecto de tratamientos antidepresivos en animales anestesiados con uretano (etilcarbamida), es necesario excluir la posible intervención del anestésico en los efectos inducidos por diferentes tratamientos antidepresivos sobre la frecuencia de descarga de las neuronas septales.

El objetivo de este estudio fué evaluar la frecuencia y patrón de descarga unitaria extracelular de neuronas septales, luego de la administración de clorimipramina, utilizando la preparación de encéfalo aislado, con el objeto de determinar si el aumento de la frecuencia de descarga, provocado por el fármaco, encontrado en trabajos previos de nuestro laboratorio, puede atribuirse o no al efecto de la administración de uretano.

La hipótesis que deriva de este planteamiento, es que los cambios inducidos por la administración aguda de clorimipramina, en la frecuencia de descarga de los núcleos septales en ratas anestesiadas con uretano, no son diferentes de aquellos registrados bajo el mismo tratamiento en ratas con preparación de encéfalo aislado.

#### MATERIAL Y METODO:

Se utilizaron ratas Wistar, machos, de 250 gr a 350 gr de peso, que fueron mantenidas en un bioterio de estancia con alimentación y bebida ad libitum, con un ciclo luz-obscuridad de 12X12 hrs.

Se formaron dos grupos de animales, a uno de ellos se realizó la preparación de encéfalo aislado, mientras que el otro se anestesió con uretano (1000 mg/Kg i.p.). Cada uno de estos grupos fué a su vez subdividido en dos, a un subgrupo se le administró clorimipramina (1.25 mg/Kg i.p.) una hora antes del registro y el otro no recibió tratamiento farmacológico.

Para la preparación de encéfalo aislado, los animales fueron anestesiados con éter. Se diseccionó la tráquea, para introducir una sonda al través de la cual se dió respiración artificial con una bomba a 72 cpm. Se colocó cada animal en el

aparato estereotáxico y después de disecar la inserción de los músculos de la nuca y practicar una incisión longitudinal, se realizó una sección transversal del tallo cerebral en la parte baja del bulbo raquídeo. En este momento se corroboró la presencia de reflejos y de tono muscular en las extremidades, así como la coloración de la córnea. Se tomó como indicio de éxito en el corte realizado, la ausencia de tono muscular y de reflejos osteotendinosos.

Se anestesiaron con lidocaina las porciones de la cabeza en las que el animal podría sentir dolor y se procedió a colocar electrodos epidurales para el registro de la actividad eléctrica de la corteza occipital (EEG); electrodos para el registro electrocardiográfico (ECG); así como electrodos frontales de referencia. Se realizó un trépano por el que se introdujo más tarde el electrodo de registro profundo con las siguientes coordenadas estereotáxicas: AP = 0.0 mm a partir de Bregma y L = 0.5 mm a 1.5 mm del lado izquierdo (Paxinos G. y Watson C. 1982).

Se colocó a cada rata en una caja de Faraday y se inició el registro poligráfico, esperando unos minutos a que la actividad EEG y ECG se estabilizara y desaparecieran las espigas corticales provocadas por el eter.

Un electrodo de acero inoxidable, afilado electrolíticamente, con una punta de 4 micras, totalmente barnizado, con excepción de la punta, se hizo descender por medio de un micromanipulador hidráulico. Se registró la frecuencia de descarga de las células desde la superficie cortical, pasando por corteza cingular anterior, cíngulo, cuerpo calloso, núcleo septal laterodorsal y núcleo septal lateral intermedio, hasta una profundidad de 5mm por debajo de la superficie cortical.

La señal registrada por el electrodo fue transmitida a un preamplificador Grass P-15 y después al osciloscopio de una promediadora Neuropack MEM3102 y, paralelamente a uno de los amplificadores de un poligrado Grass 7WC12PA, en donde la señal fue nuevamente amplificada y se filtraron las frecuencias por debajo de 10 cps. De ahí la señal pasó a un circuito integrador que contrasta a la señal unitaria extracelular con la actividad basal, amplificando las señales que excedan en un 33% a la basal. Finalmente estas señales amplificadas, fueron derivadas a través de un estimulador Grass S88, a un contador de frecuencias, a un apartado de audio y a una microcomputadora Printaform. Se analizaron frecuencias e intervalos de descarga, en lapsos de 50 segundos de registro.

Al finalizar el estudio y para verificar los sitios de registro, se lesionaron electrolíticamente las zonas de registro, con un pulso de corriente directa, de 30 volts, durante 20 segundos.

El cerebro de la rata fué perfundido con formaldehído diluído al 40%, para posteriormente realizar el análisis histológico, mediante el procedimiento rápido del Dr. Guzmán (Guzmán-Flores C. et al. 1959) y comprobar la trayectoria que siguió el electrodo de registro.

Para conocer el nivel de significancia de las diferencias observadas entre los datos de cada uno de los grupos, se realizaron análisis de varianza de una vía para cada una de las estructuras estudiadas y para cada uno de los tratamientos utilizados. Las variaciones cualitativas del patrón de disparos neuronales fueron analizadas realizando histogramas de distribución de intervalos.

## RESULTADOS

Fué registrada la actividad eléctrica de las neuronas en cuatro niveles que corresponden a las siguientes estructuras:

1) corteza cingular anterior (ACg), H = 0.00 - 2.50 mm

2) cíngulo y cuerpo calloso (cg y cc), H = 2.51 - 3.00

mm

3) núcleo septal laterodorsal (LSD), H = 3.01 - 4.00 mm

y

4) núcleo septal lateral intermedio (LSI), H = 4.01 -

5.00 mm

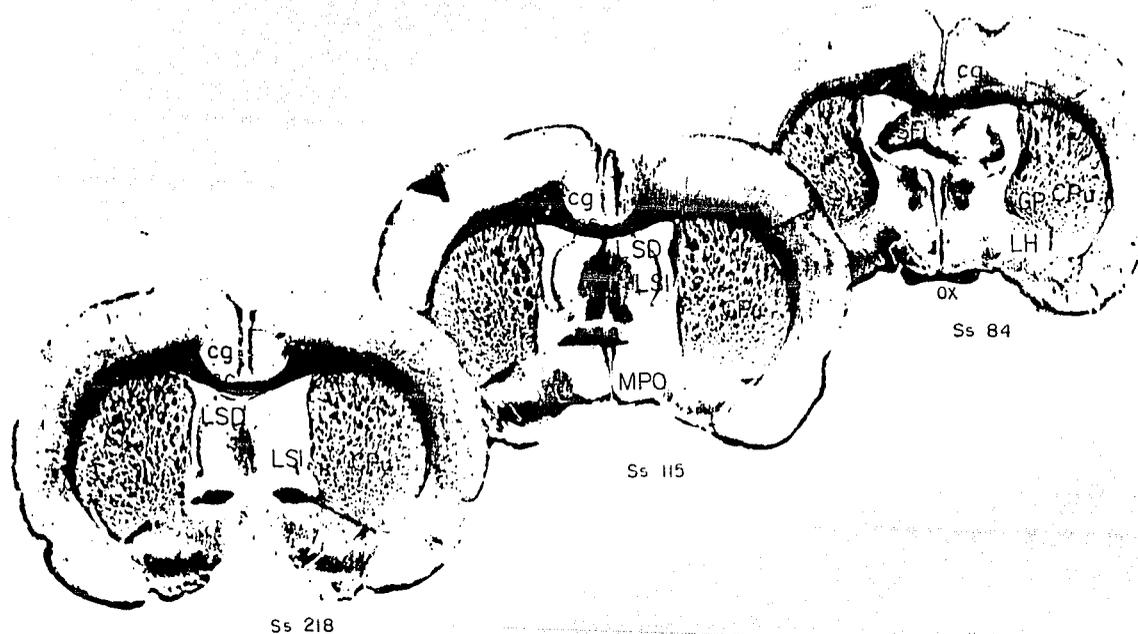


Fig. 3-1. Cortes transversales del cerebro de rata en los que se observa la trayectoria seguida por el electrodo de registro y el punto de lesión. Abrev: LSO= núcleo septal laterodorsal, LSI= núcleo septal lateral intermedio, SFI= núcleo septal fimbrial, cg= cíngulo, cc= cuerpo calloso, CPu= caudado-putamen, OX= quiasma óptico, Ss= número de sujeto.

A nivel de la corteza cingular anterior se encontró que la frecuencia de disparo de las neuronas de ratas anestesiadas con uretano, no difiere de aquella de la condición de encéfalo aislado (Fig. 3-2) y aunque se aprecia una diferencia entre la frecuencia de disparo en el grupo control en relación a aquel en el que se inyectó clorimipramina, como se señala en la Tabla 3-1, esta diferencia no es significativa.

En la gráfica de la Fig. 3-3, se señala la frecuencia de descarga de las células registradas a nivel del cíngulo y cuerpo calloso. No hubo diferencias entre los grupos controles ni entre los grupos en los que se administró clorimipramina; tampoco hubo diferencias de los grupos en los que se administró clorimipramina, en relación a los controles, tanto en la condición de anestesia con uretano como en la condición de encéfalo aislado y aunque se observa que la frecuencia de disparo en los dos grupos anestesiados con uretano, es mayor que en los grupos de encéfalo aislado, esta diferencia tampoco es significativa.

En las neuronas de el núcleo septal laterodorsal (Fig. 3-4), nuevamente se aprecia que no existen diferencias en el promedio de frecuencia de descarga de los grupos anestesiados con uretano, ni entre los grupos con encéfalo aislado; sin

embargo, en los grupos en los que se administró clorimipramina, se encontró un aumento significativo en la frecuencia de disparo en relación a los grupos controles y esta diferencia se mantuvo en las condiciones de anestesia con uretano como en las condiciones de encéfalo aislado.

En la Fig. 3-5 están representados los promedios de la frecuencia de descarga de las neuronas registradas a nivel del núcleo septal lateral intermedio. A este nivel, se observó también un aumento significativo en la frecuencia de descarga de las células de ratas a las que se les administró clorimipramina en relación a sus controles y nuevamente no hubo diferencias entre los grupos anestesiados y los grupos con encéfalo aislado.

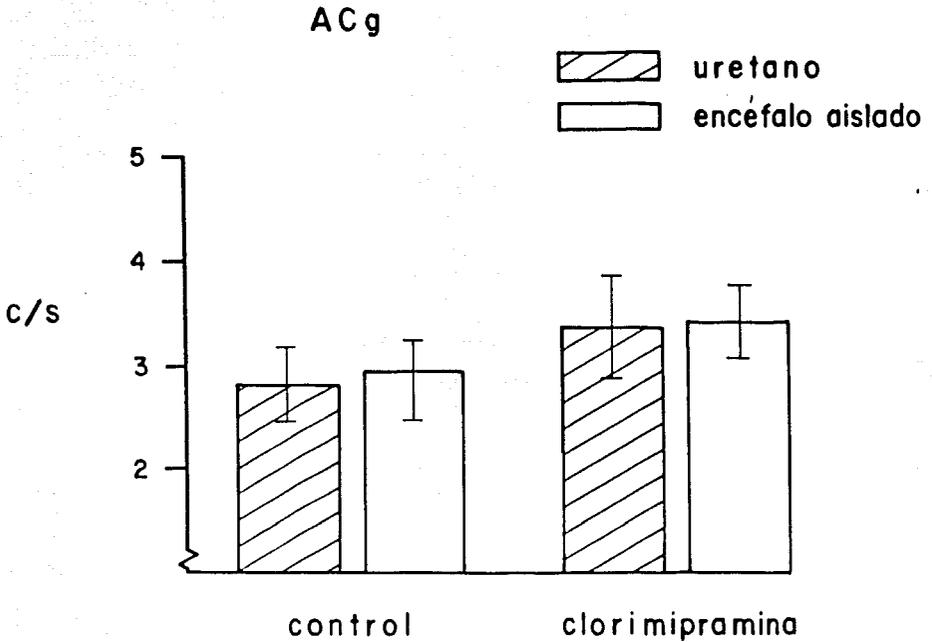


Fig. 3-2. Frecuencias promedio y error estandar de la descarga neuronal de la corteza cingulada anterior (ACg), en las diferentes condiciones experimentales. La clorimipramina produjo un ligero incremento en la frecuencia de descarga en ACg, que no es significativo estadísticamente, tanto en la preparación con uretano como en la de encéfalo aislado. c/s= disparos neuronales por segundo.

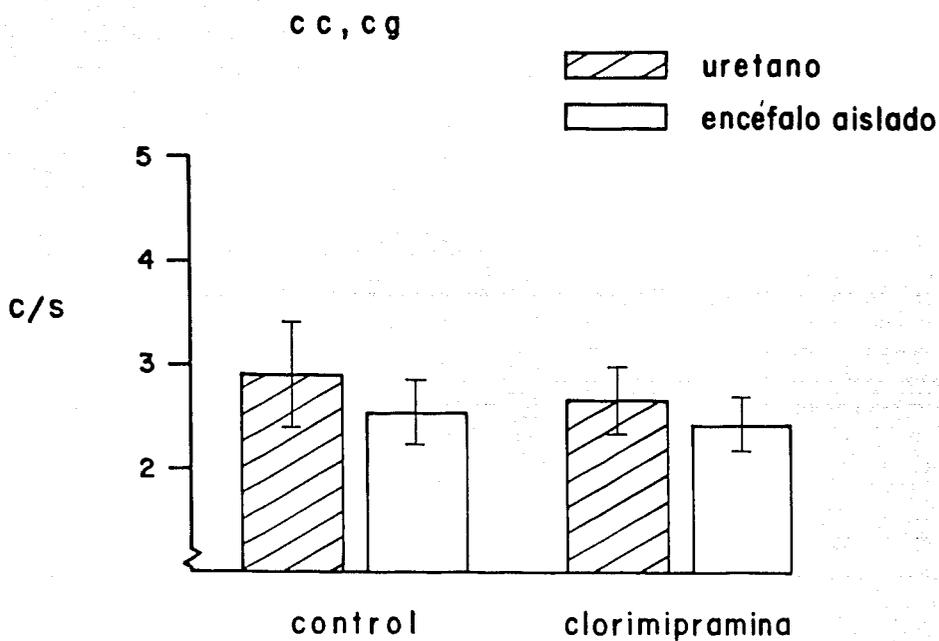


Fig. 3-3. Frecuencias promedio y error estandar de la descarga neuronal de cuerpo calloso y cíngulo (cc,cg), en las diferentes condiciones experimentales. La clorimipramina no produjo cambios en la frecuencia disparo en cc y cg, tanto en la preparación con uretano como en la de encéfalo aislado. c/s- disparos neuronales por segundo.

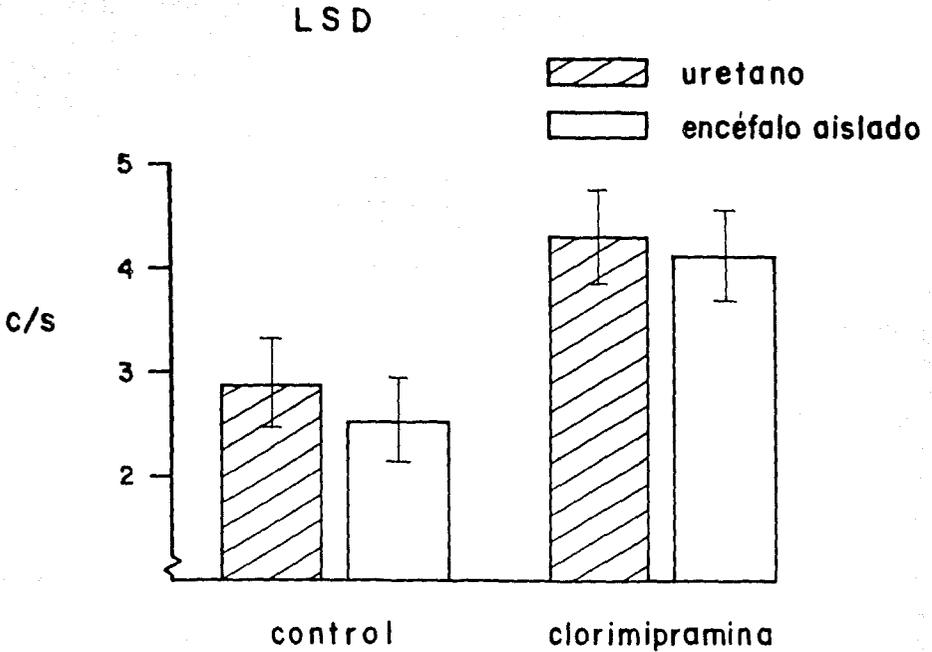


Fig. 3-4. Frecuencias promedio y error estandar de la descarga neuronal del núcleo septal laterodorsal (LSD), en las diferentes condiciones experimentales. La clorimipramina produjo un incremento significativo estadísticamente ( $p < 0.05$ ) en la frecuencia de disparo de las células de LSD, tanto en la preparación con uretano como en la de encéfalo aislado. c/s= disparos neuronales por segundo.

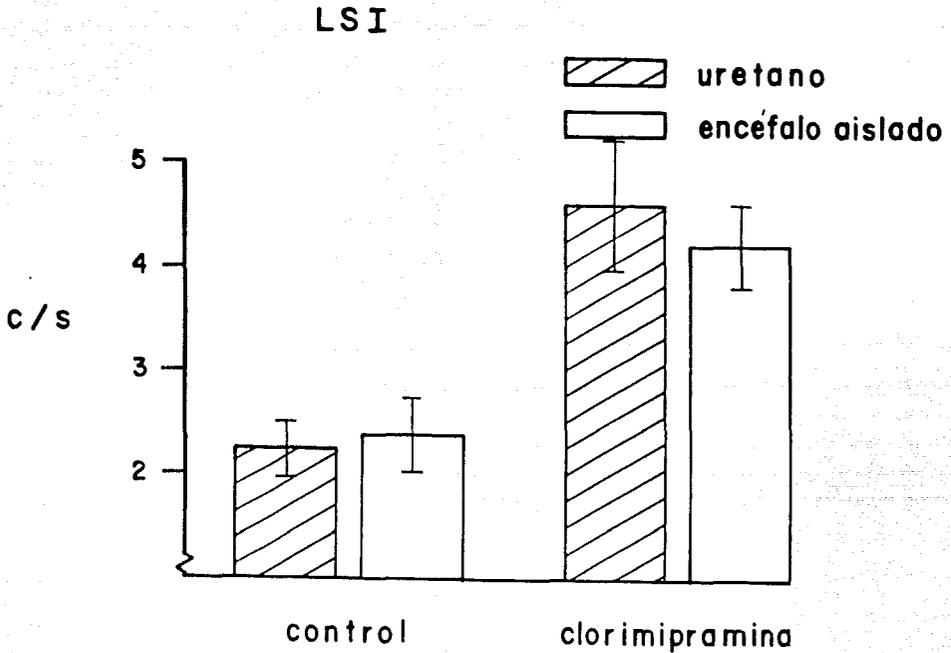


Fig. 3-5. Frecuencias promedio y error estandar de la descarga neuronal del núcleo septal lateral intermedio (LSI), en las diferentes condiciones experimentales. La clorimipramina produjo un incremento significativo estadísticamente ( $p < 0.05$ ) en la frecuencia de disparo de las células de LSI, tanto en la preparación con uretano como en la de encéfalo aislado. c/s= disparos neuronales por segundo.

En la Tabla 3-1 están representados los promedios de la frecuencia de disparo de las neuronas registradas,  $\pm$  el error estandar. La 'n' en cada una de las celdas representa el número total de células registradas en cada condición. Los niveles registrados, progresivos en profundidad, están representados en columnas (ACg, cg y cc, LSD y LSI). Así mismo, están representadas horizontalmente en los dos primeros renglones, las condiciones de registros controles; primero la condición en la cual se anestesió con uretano y después la condición en que se practicó el encéfalo aislado. En los dos renglones inferiores, están representados los datos obtenidos de ratas a las que se les administró clorimipramina en las condiciones de anestesia con uretano o de encéfalo aislado.

Los resultados del análisis estadístico muestran diferencias significativas de las frecuencias de descarga entre los núcleos septal laterodorsal y septal intermedio ( $p < 0.05$ ), tanto en la condición de anestesia con uretano como en la condición de encéfalo aislado, cuando se comparan los grupos control con aquellos a los que se administró clorimipramina. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas, entre las dos preparaciones (encéfalo aislado y uretano), para ninguna de las estructuras estudiadas.

	ACg	cc, cg	LSD	LSI
cont uret	2.80 ± 0.34 n = 41	2.89 ± 0.50 n = 38	2.87 ± 0.42 n = 65	2.23 ± 0.24 n = 73
cont e.a.	2.93 ± 0.45 n = 37	2.52 ± 0.31 n = 34	2.53 ± 0.40 n = 32	2.37 ± 0.35 n = 33
clor uret	3.34 ± 0.51 n = 33	2.66 ± 0.32 n = 32	4.31 ± 0.46 <sup>(1,2)</sup> n = 45	4.60 ± 0.62 <sup>(2,3)</sup> n = 51
clor e.a.	3.41 ± 0.34 n = 50	2.43 ± 0.26 n = 31	4.12 ± 0.43 <sup>(1,4)</sup> n = 31	4.20 ± 0.40 <sup>(2,4)</sup> n = 30

#### Estructuras

ACg = 3, 157 = 0.57 (N. S.)  
 cc, cg = 3, 131 = 0.29 (N. S.)  
 LSD = 3, 169 = 3.97 (p < 0.01); t protegida p < 0.05<sup>(1)</sup>  
 LSI = 3, 183 = 6.66 (p < 0.001); t protegida p < 0.05<sup>(2)</sup>

#### Tratamientos

Control uretano = 3, 213 = 0.85 (N. S.)  
 Control enc. ais. = 3, 132 = 0.41 (N. S.)  
 Clorimipramina = 3, 157 = 2.78 (p < 0.05); t protegida p < 0.05<sup>(3)</sup>  
 Clorimipramina enc. ais. = 3, 136 = 4.37 (p < 0.01); t protegida p < 0.05<sup>(4)</sup>

Tabla 3-1. Frecuencias promedio ± error estandar de la descarga neuronal de las diferentes estructuras registradas, en las diferentes condiciones experimentales. La aplicación aguda de clorimipramina produce un incremento en la frecuencia de descarga de las células septales, tanto en la preparación con uretano como en la de encéfalo aislado. No existen diferencias significativas entre ambas preparaciones. ACg= corteza cingulada anterior, cc,cg= cuerpo calloso, circunvolución del cíngulo, LSD= núcleo septal laterodorsal, LSI= núcleo septal lateral intermedio, e.a.= encéfalo aislado.

En los histogramas de distribución de intervalos (Fig. 3-6) las ordenadas representan el número de ocasiones en que ocurrió cada uno de los intervalos; las abscisas la duración de los intervalos. Los histogramas de la izquierda representan la distribución de intervalos para los grupos control y clorimipramina, en animales anestesiados; los histogramas de la derecha representan los grupos control y clorimipramina de los animales a los que se realizó la preparación de encéfalo aislado. Puede observarse que en ambos grupos control, el número de intervalos analizados es menor que en los grupos a los que se administró clorimipramina y, su distribución se extiende a lo largo del eje de las abscisas, lo que significa que la duración de los intervalos es variable, entre 1 y 1250 mseg. En los dos grupos a los que se administró clorimipramina, el número de intervalos analizados aumenta claramente (en relación a su control) y éstos tienden a acumularse hacia el lado izquierdo de la gráfica, lo que significa que es mayor el número de intervalos de menor duración, es decir, que el número de descargas en el tiempo analizado es mayor que para los grupos control y que su patrón de descarga es en ráfagas.

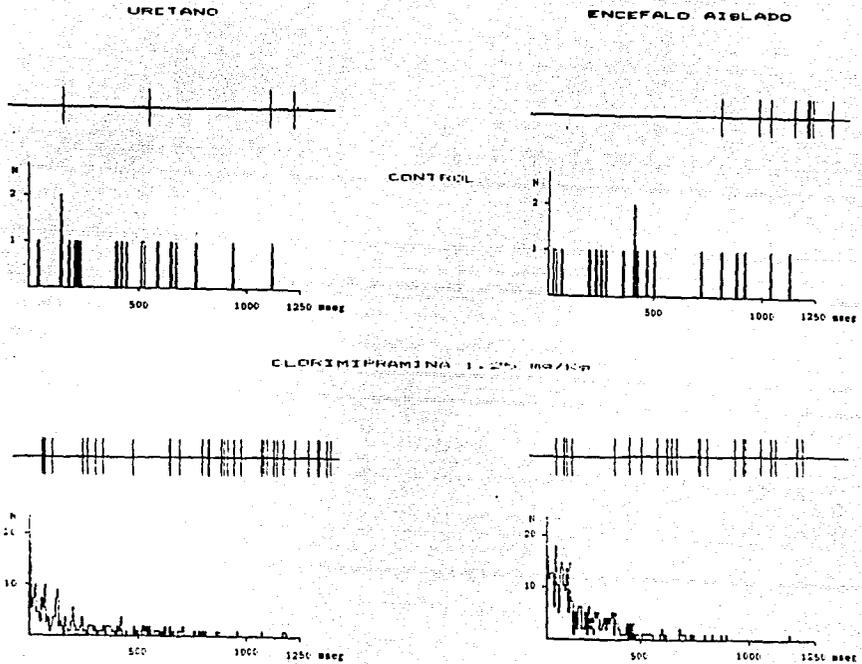


Fig. 3-6. Histogramas de distribución de intervalos de los disparos neuronales de células del septum laterodorsal en las diferentes situaciones experimentales. La figura superior a cada histograma corresponde a un fragmento representativo del patrón de descarga neuronal registrado. La clorimipramina produjo un aumento del número de intervalos cortos, en el patrón de descarga de las células septales, tanto en la preparación con uretano como en la de encéfalo aislado. Ordenada- número de ocasiones en que ocurrió cada uno de los intervalos; Absisa- duración de los intervalos.

## CAPITULO IV

### DISCUSION

El uretano es un anestésico general ampliamente utilizado, desde hace tiempo en estudios neurofisiológicos y neurofarmacológicos. Recientemente han surgido algunos reportes en la literatura, que señalan que la actividad eléctrica neuronal es modificada por esta substancia. Así, se ha señalado, por ejemplo, la generación de potenciales corticales lentos similares a la variación contingente negativa humana, en ratas anestesiadas con uretano; la inducción de ritmo teta hipocampal y alteración de los potenciales evocados visuales (Dyer y Rigdon 1987).

Estos hallazgos señalan la modificación de la actividad eléctrica de poblaciones neuronales, especialmente a nivel cortical, sin embargo, el uretano es utilizado cada vez con mayor frecuencia, especialmente en estudios de actividad unitaria y particularmente en estructuras subcorticales; de hecho ha sido señalado como el anestésico de elección para este tipo de estudios (Maggi y Meli 1986).

En trabajos previos de nuestro grupo (Alcalá 1988, Marván 1987), ha sido reportado que tratamientos

antidepresivos, tanto agudos como crónicos, farmacológicos (tricíclicos e IMAOs y atípicos) y no farmacológicos (privación de sueño y electrochoque), aumentan la frecuencia de disparo de las células septales, lo que es especialmente claro en el núcleo septal laterodorsal, todos estos hallazgos se obtuvieron de animales anestesiados con uretano.

Uno de los objetivos básicos de este trabajo, fué el de eliminar la incertidumbre de la posible intervención del anestésico en la modificación de la frecuencia y del patrón de descarga de las neuronas septales, como consecuencia de la administración de clorimipramina.

La preparación de encéfalo aislado, nos permite evitar el uso de anestésicos generales que pudieran afectar la actividad eléctrica unitaria de las estructuras registradas, utilizándose sólo anestésia local en puntos anatómicos susceptibles de originar dolor por estar bajo presión o sujetos de lesión.

El hallazgo más importante de este trabajo, radica en la demostración de que el uretano no afecta de manera significativa el patrón y la frecuencia de descarga de las neuronas registradas en relación a los controles en la condición de encéfalo aislado y se confirma el efecto de la

administración aguda de clorimipramina sobre la frecuencia y patrón de descarga de los núcleos septales, como ha sido reportado previamente (Marván 1987, Alcalá 1988).

El incremento de la frecuencia de descarga de los núcleos septales, producido por la administración de clorimipramina, implica una modificación del estado funcional de esta región, así como de otras neuronas conectadas con estos núcleos.

Se ha propuesto (Horovitz, 1966) que en la depresión existe una disfunción del hipocampo y de la amígdala del lóbulo temporal: la aplicación local de imipramina en la amígdala inhibe la actividad neuronal de las células de este núcleo, lo que a su vez inhibe la conducta muricida de la rata; pero este resultado no aparece si el antidepresivo se aplica al septum o al hipotálamo. Desde el punto de vista de activación de regiones del sistema límbico, la imipramina produce espigas y disrritmias en el trazo electroencefalográfico de la amígdala e hipocampo del conejo (Steiner y Himwich 1963) y del gato (Dasberg y Feldman 1968), lo que se interpreta como un signo de excitabilidad aumentada en estas zonas, aunque de manera paradójica el mismo antidepresivo inhibe el modelo experimental de epilepsia, denominado "kindling" amigdalino, en el conejo (Stach et al. 1980), lo cual sugiere que el aumento de excitabilidad neuronal asociado a la administración del

antidepresivo es de tipo local e involucra a distintos núcleos cerebrales de manera diferente, pero este aumento de excitabilidad no es generalizado.

Algunos estudios experimentales han servido para documentar cambios en la respuesta del organismo a los fármacos, causada por aumento o disminución en el número de receptores o por alteraciones en la frecuencia con que se acoplan los receptores a los mecanismos efectores distales.

En 1974 se sugirió la posibilidad de que en los trastornos afectivos existiera una alteración en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos (Ashcroft y Glen 1974). Algunos investigadores sugieren que en la depresión existe un decremento en los niveles del neurotransmisor noradrenalina, de ser éste el caso, los receptores adrenérgicos posinápticos se encontrarían hipersensibles (Charney et al. 1981, Friedman 1978).

Otros autores han sugerido que en pacientes deprimidos y maniacos, existe una disminución de la actividad de receptores adrenérgicos posinápticos (Extein et al. 1980), aunque no se ha podido definir si esta disminución es secundaria a una reducción en el número de receptores o de la afinidad hacia el neurotransmisor: los niveles plasmáticos de adrenalina y

noradrenalina se encuentran elevados en situaciones de ansiedad. Por otro lado los pacientes deprimidos y/o maníacos se encuentran en un estado de estrés sostenido (Hoes 1982). En consecuencia sus niveles circulantes de adrenalina y noradrenalina deben estar considerablemente elevados; esta elevación podría explicar la disminución del funcionamiento del receptor adrenérgico posináptico como respuesta a mecanismos de autorregulación. Esta disminución de sensibilidad en los sistemas noradrenérgicos parece estar acompañada por un decremento de la actividad del segundo mensajero adenosín monofosfato cíclico (AMPC). La reducción de la síntesis de noradrenalina en pacientes deprimidos, parece ser causada por subsensibilidad de receptores adrenérgicos posinápticos que estimulan la síntesis de AMPC (Pandey et al. 1979). Al parecer la sensibilidad de los receptores vuelve a sus valores normales de manera paralela con la mejoría clínica del paciente (Coopen y Ghose 1978).

Por otro lado, se ha observado que después del tratamiento repetido con drogas antidepresivas, se eleva la sensibilidad de los receptores serotoninérgicos. Esto sugiere que en los individuos deprimidos, los receptores serotoninérgicos pueden tener una sensibilidad reducida. Los antidepresivos elevan la sensibilidad o el número de receptores, lo que retornaría a los sistemas serotoninérgicos a la normalidad (Jones

1980, Ogren et al. 1979).

La forma en que actúa la clorimipramina podría ser explicada por medio de procesos a nivel de receptores. La modulación de la sensibilidad del receptor puede ser un mecanismo común de los antidepresivos tricíclicos, atípicos, inhibidores de la monoaminoxidasa y aún de la terapia electroconvulsiva (Charney et al. 1981, Lapiere 1982). Se ha propuesto que la vía final común de acción de las diversas terapias antidepresivas, es sobre los receptores posinápticos noradrenérgicos y que el mecanismo por el cual lo hacen, depende del tratamiento en particular (Charney 1981, 1982).

El efecto más claro de aumento de la frecuencia de disparo después de la administración de clorimipramina, aparece en la región de los núcleos septales laterodorsal e intermedio, lo que puede estar revelando que las neuronas de estos núcleos septales conforman algunos de los elementos posinápticos involucrados en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. Quedarían por delimitarse los elementos presinápticos y, desde luego, otros elementos posinápticos.

En nuestro laboratorio se están estudiando otras estructuras, tal es el caso del complejo amigdalino, la formación del hipocampo y el bulbo olfatorio. Esperamos en un

futuro tener una visión más integral que nos permita comprender la forma en que estas y otras estructuras interactúan para la expresión de los trastornos afectivos y la conducta emocional normal.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alcalá-H., V. Activación progresiva septal producida por la impregnación de un antidepresivo tricíclico (clorimipramina). Tesis licenciatura, 1985.
2. Alonso, A. y Kohler, C. A study of reciprocal connections between the septum and the entorhinal area using anterograde and retrograde axonal transport methods in the rat brain. *J Comp Neurol* 225:327-343, 1984.
3. Amaral, D.G. y Kurz, J. An analysis of the origins of the cholinergic and noncholinergic septal projections to the hippocampal formation of the rat. *J Comp Neurol* 240:37-59, 1985.
4. Andén, N.E., Dahlstrom, A., Fuxe, K., Larsson, K., Olson, L. y Ungerstedt, U. Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiol Scand* 67:313-326, 1966.
5. Armstrong, D.M., Terry, R.D., Deteresa, R.M., Bruce, G., Hersh, L.B. y Gage, F.H. Response of septal cholinergic neurons to axotomy. *J Comp Neurol* 264:421-436, 1987.
6. Ashcroft, G.W. y Glen, A.I. Mood and neuronal functions: A modified amine hypothesis for the etiology of affective illness. *Adv Biochem Psychopharmacol* 11:335-339, 1974.
7. Baisden, R.H., Woodruff, M.L. y Hoover D.B. Cholinergic and non-cholinergic septo-hippocampal projections: a double-label horseradich peroxidase-acetylcholinesterase study in the rabbit. *Brain Res* 290:146-151, 1984.
8. Baldessarini R.J. Las drogas y el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, Goodman L.S. y Gilman A. (eds) 6a. edición, Ed. Panamericana, 1982.
9. Baldessarini, R.J. Las Bases biomédicas de la depresión y su tratamiento. *La Prensa Médica Mexicana*, México, 1986.
10. Ball, R., Howlett, T., Silverstone T. y Rees L. The interrelationship of beta endorphin, ACTH and cortisol in depressive illness: a controlled study. *Psychol Med* 17:31-37, 1987.

11. Biel J.H. Antidepresivos no inhibidores de la monoamino oxidasa: relación estructura actividad. En: Psicofarmacología. Clark W.G. y Del Giudice J. (eds). La Prensa Médica Mexicana, 1975, pp 303-313.
12. Bird, S.J. y Aghajanian G.K. The cholinergic pharmacology of hippocampal pyramidal cells: A micro-iontophoretic study. Neuropharmacology 15:273-282, 1976.
13. Blaker, W.D., Cheney, D.L., Gandolfi, O. y Costa, E. Simultaneous modulation of hippocampal cholinergic activity and extinction by intraseptal muscimol. J Pharmacol Exp Ther 225:361-365, 1983.
14. Blaker, W.D., Peruzzi, G. y Costa, E. Behavioral and neurochemical differentiation of specific projections in the septal-hippocampal cholinergic pathway of the rat. Proc Natl Acad Sci (USA) 81:1880-1882, 1984.
15. Brodal, A., Taber, E. y Walberg, F. The raphe nuclei of the brain stem in the cat. II. Efferent connections. J Comp Neurol 114:239-259, 1960a.
16. Brodal, A., Walberg, F. y Taber, E. The raphe nuclei of the brain stem in the cat. III. Afferent connections. J Comp Neurol 114:261-281, 1960b.
17. Brownstein, M.J., Saavedra, J.M. y Palkovits, M. Norepinephrine and dopamine in the limbic system of the rat. Brain Res 79:431-436, 1974.
18. Brownstein, M.J. Péptidos en el tejido neural de los mamíferos. En: Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. Lipton, M.A., DiMascio, A. & Killam, K.F. (eds), Ed. Espaxs, 1982, pp 461-466.
19. Calderón, N.G. Depresión. Causas, manifestaciones y tratamiento. Trillas, México, 1985.
20. Campillo, C. y Caraveo J. Epidemiología de la depresión. Salud Mental 2:40-44, 1979.
21. Carlsson, A., Falck, B. y Hillarp, N.A. Cellular localization of brain monoamines. Acta Physiol Scand 56 (suppl 196):6-28, 1962.
22. Carroll, B.J., Feinberg, M., Greden, J.F., Tarika, J., Alcala, A.A., Haskett, R.F., James, N. et al. A specific laboratory test for melancholia. Arch Gen Psychiatry 38:15-22,

1981.

23. Charney, D.S., G.R. Heninger, D.E. Sternberg, D.E. Redmond, J.F. Leckman, J.W. Maas y R.H. Roth. Presynaptic adrenergic receptor sensitivity in depression. The effect of long-term desipramine treatment. Arch Gen Psychiatry 38:1334-1340, 1981a.
23. Charney, D.S., Menkes, D.B. y Heninger, G.R. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. Arch Gen Psychiatry 38:1160-1180, 1981b.
24. Charney, D.S., G.R. Heninger, D.E. Sternberg, K.M. Hafstad, S. Giddings y H. Landis. Adrenergic receptor sensitivity in depression. Effects of clonidine in depressed patients and healthy subjects. Arch Gen Psychiatry 39:290-294, 1982.
25. Coopen, A. y K. Ghose. Peripheral alfa-adrenoreceptor and central dopamine receptor activity in depressive patients. Psychopharmacology 59:171-177, 1978.
26. Contestabile, A. y Fonnum, F. Cholinergic and GABAergic forebrain projections to the habenula and nucleus interpeduncularis: surgical and kainic acid lesions. Brain Res 275:287-297, 1983.
27. Dahlstrom, A. y Fuxe, K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta Physiol Scand 62(suppl 232):3-55, 1964.
28. Dahlstrom, A., Haggendal, J. y Atask, C. Localization and transport of serotonin. En: Serotonin and Behavior, Barchas, J. & Usdin, E. (eds), Academic Press Inc, New York, London, 1973.
29. Dasberg, H. y S. Feldman. Effects of imipramine, physostigmine and amphetamine on the electrical activity of the brain in cats. Electroencephal clin Neurophysiol 25:597, 1968.
30. De Vries, G.J. y Buijs, R.M. The origin of the vasopressinergic and oxytocinergic innervation of the rat brain with special reference to the lateral septum. Brain Res 273:307-317, 1983.
31. De Vries, G.J., Buijs, R.M. y Swaab, D.F. Ontogeny of the vasopressinergic neurons of the suprachiasmatic nucleus and

their extrahypothalamic projections in the rat brain -presence of a sex difference in the lateral septum. *Brain Res* 218:67-78, 1981.

32. Dorian, B. y Garfinkel, P.E. Stress, immunity and illness a review. *Psychol Med* 17:393-407, 1987.

33. Dyer, R.S. y Rigdon, G.C. Urethane affects the rat visual system at subanesthetic doses. *Physiol Behav* 41:327-330, 1987.

34. Emslie, G., Roffwarg, H.P., Rush, A.J., Weiberg, W.A. y Parkin-Feijenbaum, L. Sleep EEG findings in depressed children and adolescents. *Am J Psychiat* 144:668-670, 1987.

35. Extein, I., Tallman, J., Smith, C.C. y Goodwin, F.K. Cambios en los receptores beta-adrenérgicos linfocitarios en la depresión y en la manía. *Salud Mental* 3:57-58, 1980.

36. Falck, B. Observations on the possibilities of the cellular localization of monoamines by a fluorescence method. *Acta Physiol Scand* 56(suppl 197):6-25, 1962.

37. Falck, B., Hillarp, N.A., Thieme, G. y Torp, A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J Hystochem Cytochem* 10:348-354, 1962.

38. Finley, J.C.W., Maderdrut, J.L. y Petrusz, P. The immunocytochemical localization of enkephalin in the central nervous system of the rat. *J Comp Neurol* 198:541-565, 1981.

39. Friedman, M.J. Does receptor supersensitivity accompany depressive illness? *Am J Psychiatry* 135:107-109, 1978.

40. Fuxe, K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta Physiol Scand* 64(suppl 247):3985, 1965.

41. Gage, F.H., Armstrong D.M., Williams, L.R. y Varon, S. Morphological response of axotomized septal neurons to nerve growth factor. *J Comp Neurol* 269:147-155, 1988.

42. Gall, C. y Moore, R.Y. Distribution of enkephalin, substance P, tyrosine hydroxylase, and 5-hydroxytryptamine immunoreactivity in the septal region of the rat. *J Comp Neurol* 225:212-227, 1984.

43. Garder, L. y Malo, R.B. Effects of low-level septal stimulation on escape: significance for limbic-midbrain interaction in pain. *J Comp Physiol Psychol* 68:65-73, 1969.
44. Ghatel, M.A., Bloom, S.R., Langevin, H., McGregor, G.P., Lee, Y.C., Adrian, T.E., O'Shaughnessy, D.J., Blank, M.A. y Uttenthal, L.O. Regional distribution of bombesin and seven other regulatory peptides in the human brain. *Brain Res* 293:101-109, 1984.
45. Gloor, P. Amygdala. En: *Handbook of physiology and Neurophysiology*, Sect I, Vol 2. Field, J., Magoun, H.W. & Hall, V.E. (eds) Am Physiological Society, Washington, 1960, pp 1395-1420.
46. Goddard, G.V. Functions of the amygdala. *Psychol Bull* 62: 89-109, 1964.
47. Greenwood, R.S., Godar, S.E., Reaves, T.A. (Jr) y Hayward, J.N. Cholecystokinin in hippocampal pathways. *J Comp Neurol* 203:335-350, 1981.
48. Guzmán-Flores, C., Alcaráz, M. y Fernández-Guardiola, A.A. Rapid procedure to localiza electrodes in experimental neurophysiology. *Bol Inst Estud Med Biol* 16:29-31, 1958.
49. Hoes, M.J. Monoamines in psychiatry: the role of serotonin in depression, anxiety and stress. *Acta Psychiat Belg* 82:287-309, 1982.
50. Hokfelt, T., Elde, R., Johansson, O., Ljungdahl, A., Schultzberg, M., Fuxe, K., Goldstein, M., Nilsson, G., Pernow, B., Terenius, L., Ganten, D., Jeffcoate, S.L., Rehfeld, J. y Said, S. Distribución de las neuronas que contienen péptidos. En: *Psicofarmacología. A los 30 años de progreso*. Lipton, M.A., DiMascio, A. & Killam, K.F. (eds), Ed. Espaxs, 1982, pp 73-101.
51. Hollister L.E. *Farmacología clínica de drogas psicoterapéuticas*. 1978.
52. Horovitz, Z.P. Relationship to the amygdala to the mechanism of action of two types of antidepressants (thiazenone and imipramine). *Rec Avac Biol Psychol* 8:21-31, 1966.
53. Irwin, M., Daniels, M., Bloom, E.T., Smith, T.L. y Weiner, H. Life events, depressive symptoms, and immune function. *Am J Psychiat* 144:437-441, 1987.

54. Ito, N., Ishida, H., Miyakawa, F. y Naito, H. Microelectrode study of projections from the amygdaloid complex to the nucleus accumbens in the cat. *Brain Res* 67:338-342, 1974.
55. Jacobowitz, D.M. Vias monoaminérgicas en el sistema nervioso central. En: *Psicofarmacología. A los 30 años de progreso.* Lipton, M.A., DiMascio, A. & Killam, K.F. (eds), Espaxs, 1982, pp 159-170.
56. Jones, R.S. Enhancement of 5-hydroxytryptamine induced behavioral effects following chronic administration of antidepressant drugs. *Psychopharmacology* 69:307-311, 1980.
58. Kessler K. A. Antidepresivos tricíclicos: Mecanismo de acción y utilización clínica. En: *Psicofarmacología. A los 30 años de progreso.* Lipton, M.A., DiMascio, A. & Killam, K.F. (eds), Ed. Espaxs, 1982, pp 1439-1454.
59. Klein, D.F. Endogenomorphic depression. *Arch Gen Psychiat* 31:447-454, 1974.
60. Klerman G.L. y Paykel E.S. Los antidepresivos tricíclicos. En: *Psicofarmacología.* Clark W.G. y Del Giudice J. (eds). La Prensa Médica Mexicana, 1975, pp 688-706.
61. Kohler, C., Chan-Palay, V. y Steinbusch, H. The distribution and origin of serotonin-containing fibers in the septal area: a combined immunohistochemical and fluorescent retrograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 209:91-111, 1982.
62. Krayniak, P.F., Meibach, R.C. y Siegel, A. A projection from the entorhinal cortex to the nucleus accumbens in the rat. *Brain Res* 209:427-431, 1981.
63. Krettek, M.S. y Price, J.L. A description of the amygdaloid complex in the rat and cat, with observations on intra amygdaloid axonal connections. *J Comp Neurol* 178:225-280, 1978.
64. Kupfer, D.J., Foster, F.G., Coble, P., McPort, R.J. y Ulrich, R.F. The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders. *Am J Psychiat* 135:69-74, 1978.
65. Kupfer, D.J., Ulrich, R.F., Coble, P.A., Jarrett, D.V., Grochocinski, V.J., Doman, J., Matthews, G. y Borbely, A.A.

Electroencephalographic sleep of younger depressives. Arch Gen Psychiat 42:806-810, 1985.

66. Lapierre, Y.D. Neurotransmitter functions in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat 6:639-644, 1982.

67. Lauer, E.W. The nuclear pattern and fiber connections of certain basal telencephalic centers in the macaque. J Comp Neurol 82:215-254, 1945.

68. Leung, L. y Borst, J.G. Electrical activity of the cingulate cortex. I. Generating mechanisms and relations to behavior. Brain Res 407:68-80, 1987.

69. Lewis, P.R. y Shute, C.C.D. The cholinergic limbic system: projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system, and the subfornical organ and supra-optic crest. Brain 90:521-542, 1967.

70. Lindvall, O. Mesencephalic dopaminergic afferents to the lateral septal nucleus of the rat. Brain Res 87:89-95, 1975.

71. Lindvall, O. y Bjorklund, A. Dopamine- and norepinephrine -containing neuron systems: their anatomy in the rat brain. En: Chemical neuroanatomy, Emson, P.C. (ed), Raven Press, New York, 1983, pp 229-254.

72. Maggi, C.A. y Meli, A. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations in various systems. Part 1: General considerations. Experientia 42:109-210, 1986.

73. Marván, M.L. Efecto fisiológico sobre los núcleos septales de la rata, bajo tratamiento crónico, con tres terapias antidepresivas. Tesis maestría, 1987.

74. Meibach, R.C. y Siegel, A. Efferent connections of the hippocampal formation in the rat. Brain Res 129:197-224, 1976.

75. Meibach, R.C. y Siegel, A. Efferent connections of the septal area in the rat: an analysis utilizing retrograde and anterograde transport methods. Brain Res 119:1-20, 1977a.

76. Meibach, R.C. y Siegel, A. Efferent connections of the hippocampal formation in the rat. Brain Res 124:197-224, 1977b.

77. Michalewski H.J., Thompson L.W. y Patterson J.V. Brain amine hypothesis. *Psychopharmacol Bull* 16:16-18, 1980.
78. Milner, T.A. y Amaral, D.G. Evidence for a ventral septal projections to the hippocampal formation of the rat. *Exp Brain Res* 55:579-585, 1984.
79. Milner, T.A., Loy, R. y Amaral, D.G. An anatomical study of the development of the septo-hippocampal projection in the rat. *Dev Brain Res* 8:343-371, 1983.
80. Moore, R.Y. Catecholamine innervation of the basal forebrain. I. The septal area. *J Comp Neurol* 177:665-684, 1978.
81. O'Brien, R.A. Cerebral distribution of serotonin. En: *Serotonin in mental abnormalities*, Boullin, D.J. (ed), Chichester: J. Wiley, 1978, pp 41-70.
82. Ogren, S.O., Fuxe, K., Agnati, L.F., Gustafsson, J.A. Jhonson, G. y Holm, A.C. Reevaluation of the indolamine hypothesis in depression. Evidence for a reduction of functional activity of central 5-HT systems by antidepressant drugs. *J Neural Transm* 46:85-103, 1979.
83. Olds, J. y Milner, P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol* 47:419-427, 1954.
84. Palkovitz, M., Brownstein, M.J., Arimura, A., Sato, H., Schally, A.V. y Kizer, J.S. *Brain Res* 109:430-434, 1976.
85. Palkovits, M., Tapia-Arancibia, L., Kordon, C. y Epelbaum, J. Somatostatin connections between the hypothalamus and the limbic system of the rat brain. *Brain Res* 250:223-228, 1982.
86. Pandey G.N., Dysken, M.W., Garver, D.L. y Davis, J.M. Beta-adrenergic receptor function in affective illness. *Am J Psychiatry* 136:675-678, 1979.
87. Panula, P., Revuelta, A.V., Cheney, D.L., Wu, J.Y. y Costa, E. An immunohistochemical study on the location of GABAergic neurons in rat septum. *J Comp Neurol* 222:69-80, 1984.
88. Paxinos, G. y Watson, C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, 1982.

89. Pichot, P. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-III. American Psychiatric Association. Masson, México, 1984, pp 215-235.
90. Pichot, P. Classification of depressive states. *Psychopathology* 19(S2):12-16, 1986.
91. Powell, E.W. y Leman, R.B. Connections of the nucleus accumbens. *Brain Res* 105:389-403, 1976.
92. Raisman, G. The connexions of the septum. *Brain* 89:317-348, 1966.
93. Russell, G.V. Interrelationships within the limbic and centroencephalic systems. En: Electrical stimulation of the brain. Hogg Foundation for mental health. University of Texas press, 1961, pp 167-188.
94. Sakanaka, M., Shiosaka, S., Takatsuki, K., Inagaki, S., Takagi, H., Senba, E., Kawai, Y., Hara, Y., Iida, H., Minagawa, H., Matsuzaki, T. y Tohyama, M. Evidence for the existence of a substance P-containing pathway from the nucleus laterodorsalis tegmenti (Castaldi) to the lateral septal area of the rat. *Brain Res* 230:351-355, 1981.
95. Sakanaka, M., Senba, E., Shiosaka, S., Takatsuki, K., Inagaki, S., Takagi, H., Kawai, Y., Hara, Y. y Tohyama, M. Evidence for the existence of an enkephalin-containing pathway from the area just ventrolateral to the anterior hypothalamic nucleus to the lateral septal area of the rat. *Brain Res* 239:240-244, 1982a.
96. Sakanaka, M., Shiosaka, S., Takatsuki, K., Inagaki, S., Hara, Y., Kawai, Y., Senba, E. y Tohyama, M. Origins of substance P-containing fibers in the lateral septal area of young rats: immunohistochemical analysis of experimental manipulations. *J Comp Neurol* 212:268-277, 1982b.
97. Sakanaka, M., Magari, S., Emson, P.C., Hillyard, C.J., Girgis, S.I., MacIntyre, I. y Tohyama, M. The calcitonin gene-related peptide-containing fiber projection from the hypothalamus to the lateral septal area including its fine structures. *Brain Res* 344:196-199, 1985.
98. Sakanaka, M., Magari, S., Shibasaki, T. y Lederis, K. Corticotropin releasing factor-containing afferents to the lateral septum of the rat brain. *J comp Neurol* 270:404-415, 1988.

99. Schlessler, M.A., Winokur, G. y Sherman, B.M. Genetic subtypes of unipolar primary depressive illness distinguished by hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Lancet* 1:739-741, 1979.
100. Schildkraut, J.J. y Kety, S.S. Biogenic amines and emotion. *Science* 156:21-30, 1967.
101. Siegel, A., Edinger, H. y Ohgami, S. The topographical organization of the hippocampal projection to the septal area: a comparative neuroanatomical analysis in the gerbil, rat, rabbit, and cat. *J Comp Neurol* 157:359-378, 1974.
102. Spyraiki, C. y Fibiger, H.C. Behavioural evidence for supersensitivity of postsynaptic dopamine receptors in the mesolimbic system after chronic administration of desipramine. *Eur J Pharmacol* 74:195-206, 1981.
103. Steiner, W.G. y H.E. Himwich. Effects of antidepressant drugs on limbic structures of rabbit. *J Nerv Ment Dis* 137:277-284, 1963.
104. Sugrue, M.F. Do antidepressants possess a common mechanism of action? *Biochem Pharmacol* 32:1811-1817, 1983.
105. Swanson, L.W. y Cowan, W.M. A note on the connections and development of the nucleus accumbens. *Brain Res* 92:324-330, 1975.
106. Swanson, L.W. y Cowan, W.M. An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *J Comp Neurol* 172:49-84, 1977.
107. Swanson, L.W., Wyss, J.M. y Cowan, W.M. An autoradiographic study of the organization of intrahippocampal association pathways in the rat. *J Comp Neurol* 181:681-716, 1978.
108. Swanson, L.W. y Cowan, W.M. The connections of the septal region in the rat. *J Comp Neurol* 186:621-656, 1979.
109. Taber, E., Brodal, A. y Walberg, F. The raphe nuclei of the brain stem in the cat. I. Normal topography and cytoarchitecture and general discussion. *J Comp Neurol* 114:161-187, 1960.
110. Thompson, S.M. y Robertson, R.T. Organization of subcortical pathways for sensory projection to the limbic

cortex. I. Subcortical projections to the medial cortex in the rat. *J Comp Neurol* 265:175-188, 1987.

111. Thompson, S.M. y Robertson, R.T. Organization of subcortical pathways for the sensory projections to the limbic cortex. II. Afferent projections to the thalamic lateral dorsal nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 265:189-202, 1987.

112. Thompson, T.L. y Thomas, M.R. Depression: medical interface with psychiatry and treatment advances. *J Clin Psychiat* 47(Suppl 10):31-36, 1986.

113. Ungerstedt, U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand suppl* 367:1-48, 1971.

114. Uriarte V. *Psicofarmacología*, Ed. Trillas, México, 1985, pp 29-81.

115. Vogt, B.A., Pandya, D.N. y Rosene, D.L. Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J Comp Neurol* 262:256-270, 1987a.

116. Vogt, B.A. y Pandya, D.N. Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 262:271-289, 1987b.

117. Williams, D.J., Crossman, A.R. y Slater, P. The efferent projections of the nucleus accumbens in the rat. *Brain Res* 130:217-227, 1977.

118. Zaczer, R., Hedreen, J.C. y Coyle, J.T. Evidence for a hippocampal-septal glutamatergic pathway in the rat. *Exp Neurol* 65:145-156, 1979.

119. Zermeño, T. La depresión: modelos clinico-experimentales y su manejo terapéutico. Consejo Nacional para la Enseñanza e Investigación en Psicología 8:107-134, 1982.

**APENDICE I****EL SISTEMA LIMBICO: SUSTRATO ANATOMOFUNCIONAL DE LA ACCION DE ANTIDEPRESIVOS**

Al ser la depresión un proceso que puede considerarse como una expresión extrema de la tristeza, entonces también el proceso anatomofuncional debe involucrar estructuras relacionadas con el proceso emocional, es decir, el sistema límbico.

El concepto de sistema límbico ha evolucionado a lo largo de un siglo, desde las aportaciones ya clásicas de Broca, Papez, MacLean y Penfield. Las estructuras integradas dentro de este sistema de circuitos cerebrales, han incluido regiones de la corteza cerebral, especialmente arquicorteza, y estructuras basales de los hemisferios cerebrales y tallo cerebral, cuyo denominador común lo constituye su implicación en la regulación de los fenómenos emocionales.

**HIPOTALAMO**

El hipotálamo puede ser dividido en cuatro regiones nucleares: anterior, media, lateral y posterior. A la región hipotalámica anterior pertenecen los núcleos supraóptico,

paraventricular, área hipotalámica anterior y núcleos de la región preóptica. A la región hipotalámica media pertenecen los núcleos ventromedial, dorsomedial, del tuber cinereum y el área hipotalámica dorsal. La región hipotalámica lateral está constituida por una gran cantidad de pequeños núcleos, funcionalmente indiferenciables, por lo que se les considera comunmente como un conjunto. A la región hipotalámica posterior, pertenecen el área hipotalámica posterior y los núcleos mamilares y premamilares.

#### **Conexiones aferentes:**

Entre los sistemas más importantes de fibras aferentes al hipotálamo se encuentran: El sistema del fórnix, que lleva información de la quinta circunvolución temporal y en particular del hipocampo, hacia varios núcleos hipotalámicos, especialmente núcleos mamilares, núcleo ventromedial y área hipotalámica posterior.

La estria terminal es un sistema de fibras aferentes al hipotálamo. Inerva núcleos de las cuatro regiones, con el mayor contingente de fibras sobre los núcleos ventromedial y premamilar. El origen más importante de este sistema lo constituye la porción corticomedia del complejo amigdalino, aunque en su trayectoria establece algunos relevos y deja

colaterales en los núcleos de la región septal, núcleo de la cama de la estria terminal y la formación reticular talámica (núcleos intralaminares y de la línea media).

La banda diagonal (de Broca), con origen principalmente en el núcleo basolateral de la amígdala y con proyecciones a hipotálamo lateral y área preóptica lateral. A este sistema se unen en su trayectoria, fibras provenientes de la corteza temporal, proyecta algunas de sus terminales a la región septal, núcleo accumbens, núcleo de la banda diagonal y putamen ventral.

El fascículo prosencefálico medio, que atraviesa el hipotálamo por la región medio lateral, proyecta predominantemente en sentido rostrocaudal y deja en hipotálamo algunas terminales de neuronas corticales del lóbulo frontal y región prefrontal. Aunque este sistema cuenta también con neuronas ascendentes que traen información de estructuras del tallo cerebral, que se caracterizan por formar parte de sistemas transmisores bien definidos: locus coeruleus, núcleos del rafe, sustancia nigra y área tegmental ventral.

Las conexiones talamo-hipotalámicas son numerosas, pues la mayor parte de los núcleos talámicos (especialmente los que constituyen el sistema talámico difuso y los núcleos de

asociación) tienen conexiones directas con diversos núcleos hipotalámicos.

La formación reticular mesencefálica y protuberancial, también manda fibras al hipotálamo posterior y núcleos mamilares.

#### Conexiones eferentes:

Entre los sistemas eferentes más importantes del hipotálamo están los siguientes:

El fascículo hipotálamo espinal que ejerce un control directo sobre las neuronas que constituyen el origen anatómico del sistema nervioso autónomo, tanto a nivel toraxicolumbar (simpático), como craneosacro (parasimpático), en donde los núcleos de las regiones hipotalámicas lateral y posterior, ejercen un control predominante simpático, en tanto que los núcleos de la región anterior y media, ejercen un control predominante sobre neuronas parasimpáticas.

El fascículo hipotálamo hipofisiario que tiene su origen en los núcleos supraóptico y paraventricular, proyecta a la neurohipófisis y juega un papel central en la regulación de la secreción de las hormonas oxitocina y vasopresina, así como en

la regulación de la temperatura corporal.

El fascículo mamilotalámico que tiene su origen en los núcleos mamilares y área hipotalámica posterior y que proyecta sus fibras al núcleo anterior del tálamo, forma parte del circuito de furia, descrito por Papez hace más de medio siglo.

El fascículo procencefálico medio, es el principal sistema de fibras de conexión hipotálamo corticales, proyecta a la región del lóbulo prefrontal y áreas límbicas corticales del lóbulo frontal. Existen también fibras que descienden por este sistema a diversas partes del tallo cerebral.

La estria terminal y la banda diagonal, constituyen, como se vió arriba, los dos sistemas más importantes de proyección amigdalohipotalámicos, sin embargo, cuentan ambos sistemas con algunas fibras de proyección de hipotálamo a complejo amigdalino y núcleos septales.

#### COMPLEJO AMIGDALINO

El complejo amigdalino está formado por un conjunto de núcleos localizados en el interior de la sustancia blanca del lóbulo temporal; es comunmente dividido en dos masas nucleares

principales, el grupo nuclear corticomedial y el grupo nuclear basolateral (Gloor 1960, Goddard 1964, Krettek y Price 1978).

El grupo nuclear corticomedial puede ser subdividido en seis áreas o grupos nucleares: medial, cortical anterior, cortical posterior, complejo periamigdalino, área amigdalohipocampal y núcleo del tracto olfatorio lateral.

Al grupo basolateral pertenecen los núcleos lateral, basolateral, basomedial y central.

Otras masas nucleares asociadas al complejo amigdalino son: el núcleo de la cama del tracto olfatorio accesorio, las islas celulares intercaladas y la porción intramigdalina del núcleo de la cama de la estria terminal.

#### **Conexiones aferentes:**

El complejo amigdalino es el centro más importante de recepción de estímulos olfatorios, dado que recibe información tanto de la estria olfatoria media como lateral. Los núcleos cortical anterior y periamigdalino, reciben información del núcleo olfatorio principal, en tanto que los núcleos medial y cortical posterior, reciben información del bulbo olfatorio accesorio.

Los núcleos paraventricular y paratenial del tálamo proyectan a todo el complejo amigdalino. El cuerpo geniculado medial y núcleo arcuato, proyectan al núcleo centromedial y el núcleo parafascicular proyecta al núcleo amigdalino central.

Varios núcleos hipotalámicos proyectan por medio de la estria terminal y la banda diagonal, al complejo amigdalino y núcleos asociados: núcleo de la cama de la estria terminal y núcleo de la banda diagonal.

Algunas de las fibras del fascículo del cíngulo, que proyecta principalmente al giro parahipocámpico, terminan también en el complejo amigdalino.

La zona compacta de la sustancia nigra, el área tegmental ventral, el núcleo peripeduncular, el gris periacueductal, el grupo nuclear del rafé, el locus coeruleus, el núcleo del tracto solitario y la formación reticular rombencefálica y mesencefálica, proyectan al núcleo amigdalino central, en tanto que el núcleo peripeduncular, el núcleo dorsal del rafé, el núcleo central superior, el área parabraquial y el núcleo dorsal del lemnisco lateral, proyectan al núcleo amigdalino medial.

### Conexiones eferentes:

El mayor contingente de fibras eferentes del complejo amigdalino, lo constituye la estria terminal, que se origina principalmente en la porción corticomedia. La mayor parte de las fibras terminan en el núcleo de la cama de la estria terminal y en los núcleos hipotalámicos ventromedial y premamilar; aunque las regiones hipotalámicas media y anterior también reciben un denso grupo de fibras de la estria terminal.

La banda diagonal que se origina en el complejo amigdalino y la corteza temporal, proyecta al núcleo de la banda diagonal, área septal, núcleo accumbens, putamen ventral, región preóptica e hipotálamo (Ito et al. 1974).

Se ha establecido también, la existencia de varias proyecciones amigdalocorticales, a la región prelímbica (área 32), infralímbica y perirrinal, así como a corteza insular ventral y corteza orbitaria, por medio del fascículo uncinado.

Aunque se sabe que existe un importante conjunto de fibras que conectan al bulbo olfatorio con el complejo amigdalino, también se ha descrito un sistema de fibras que proyecta del núcleo amigdalino al bulbo olfatorio.

Otro conjunto de proyecciones amigdalinas desciende a tallo cerebral, al parecer, prolongaciones de los sistemas de la estria terminal y la banda diagonal, para terminar en la parte lateral de la sustancia nigra, área tegmental ventral, formación reticular, gris periacueductal, área parabraqual, locus coeruleus, campo tegmental lateral, núcleo del tracto solitario y núcleo dorsal del nervio vago.

#### **FORMACION HIPOCAMPAL**

El hipocampo y el giro parahipocámpico, son los constituyentes básicos de la formación hipocámpica. El hipocampo se encuentra en la porción del piso y la pared medial de la prolongación temporal del ventrículo lateral y sus componentes básicos son: el giro dentado, el asta de Ammon y el subículo. El giro dentado y el asta de Ammon, poseen corteza trilaminar, en tanto que el subículo constituye una zona transicional a la corteza neopaleal de seis capas.

#### **Conexiones aferentes:**

Gran cantidad de fibras aferentes a la formación hipocámpica, provienen del giro parahipocámpico, al que proyecta el haz del cíngulo o de asociación del lóbulo límbico, que conduce información de la corteza cingular y núcleo anterior

del tálamo.

Otra importante vía de proyección de aferentes a la formación hipocampal, la constituye la vía perforante, que trae fibras de la parte lateral de la corteza entorrinal y la región alvear medial, para terminar en el estrato oriens y el alveus.

El hipocampo también recibe fibras de su homólogo, las cuales pasan a la fimbria y cruzan la línea media por la comisura hipocámpica.

Más recientemente (Milner y Amaral 1984) han señalado, con ayuda de técnicas autorradiográficas, la existencia de una vía septohipocampal, que tiene una proyección a la corteza entorrinal y un poco menor hacia el complejo subicular y, quizá una menor proyección a la mitad temporal del hipocampo y el giro dentado. Los mismos autores (Milner et al. 1983), utilizando técnicas de marcadores retrogrados y anterógrados, distinguen tres rutas de proyección septohipocámpica:

1. La fimbria, la cual parece abastecer de fibras a toda la extensión rostrocaudal del hipocampo y el giro dentado.
2. El fórnix dorsal, que lleva fibras a los niveles rostrales del subículo, a la porción superior del hipocampo y al giro

dentado.

3. La estria subcallosa, que conduce fibras al subículo y giro dentado.

#### **Conexiones eferentes:**

El sistema del fórnix es el conjunto más importante de fibras eferentes del hipocampo. Está formado por los axones de células del estrato piramidal y algunas del estrato polimorfo. Estas fibras se proyectan a la porción del piso de la prolongación inferior del ventrículo lateral, formando el alveus; posteriormente las fibras convergen en la fimbria que, a nivel del esplenio del cuerpo calloso, se continúa con los pilares del fórnix y finalmente por el cuerpo del fórnix, la mayoría de las fibras proyectan a los cuerpos mamilares y núcleos ventromedial y área hipotalámica posterior; pero antes de llegar al hipotálamo, un número importante de fibras abandonan la columna del fórnix, por debajo del agujero interventricular, para terminar en el núcleo anterior del tálamo y, otras se separan por encima de la comisura anterior, para distribuirse en los núcleos septales y región hipotalámica anterior, las cuales tienen su origen en los campos CA1 y CA3 del hipocampo y del subículo (Swanson y Cowan 1977, Meibach y Siegel 1976).

Se ha señalado (Siegel et al. 1974), que el origen de proyecciones a septum medial y lateral, son el hipocampo dorsal y ventral respectivamente. Posteriormente (Meibach y Siegel 1977b) señalan que todas las fibras que proyectan al hipotálamo y la mayoría de las fibras que proyectan al septum se originan en la corteza subicular y no en las células piramidales del hipocampo.

Posteriormente (Swanson et al. 1978, 1979) señalan que todas estas proyecciones de asociación, siguen un arreglo topográfico, que se extiende a través del eje transversal del hipocampo, mostrando una considerable divergencia, que provoca traslapes en sus respectivos campos de proyección.

#### NUCLEOS SEPTALES

Es un conglomerado de masas nucleares de la porción media anterior del encéfalo, que son también consideradas parte importante del sistema límbico.

Al septum pertenecen los siguientes núcleos: el núcleo septal lateral, el complejo núcleo septal medial-núcleo de la banda diagonal, el núcleo septal ventral, los núcleos de la región posterior (septofimbrial y triangular) y muchos autores consideran también como parte del septum al núcleo accumbens

(Powel y Leman 1976, Williams et al. 1977, Krayniak et al. 1981, entre otros).

Las fibras de conexión del septum constituyen un puente entre las partes filogenéticamente más antiguas del telencéfalo y diencefalo y pueden ser consideradas en término de estas dos áreas (Raisman 1966).

#### Conexiones aferentes:

1. Telencefálicas. Con excepción del núcleo de la cama de la estria terminal, que recibe conexiones de la amígdala, todos los núcleos septales reciben fibras del hipocampo. Las fibras de varios campos citoarquitectónicos del hipocampo, terminan en el septum en tres zonas verticales: la parte anterior del campo CA1 proyecta a la zona medial, la parte posterior a la zona intermedia y los campos CA3 y CA4 proyectan bilateralmente a la zona lateral. Un importante grupo de aferentes telencefálicas al núcleo de la banda diagonal, se origina en la corteza piriforme y posiblemente en la amígdala y tubérculo olfatorio.

2. Diencefálicas. Fibras aferentes del hipotálamo y del mesencéfalo, corren por el fascículo prosencefálico medio a los núcleos septal medial y de la banda diagonal (Raisman 1966,

Sakanaka et al. 1988).

#### Conexiones eferentes:

1. Telencefálicas. El grupo más importante de eferentes telencefálicas, consiste de fibras de los núcleos septal medial y de la banda diagonal, a los campos CA3 y CA4 del hipocampo y el giro dentado. Algunas fibras de la región de tubérculo olfatorio, se originan en el septum.

2. Diencefálicas. Las eferentes diencefálicas del septum comprenden fibras del núcleo septofimbrial al núcleo habenular medial y fibras de todas partes del septum se distribuyen a través del fascículo prosencefálico medio al hipotálamo lateral (Raisman 1966, Meibach y Siegel 1977a).

#### CORTEZA CINGULADA

El giro cingulado puede ser dividido en las porciones subcallosa, precallosa, supracallosa anterior y posterior y retroesplenial.

#### Conexiones aferentes:

El giro cingulado precalloso, supracaloso y retrosplenial, recibe aferentes del núcleo anterior del tálamo. Otro conjunto importante de aferentes, especialmente de la porción supracallosa anterior, proviene de la corteza premotora y prefrontal (áreas 6, 8 y 9).

#### **Conexiones eferentes:**

De las diversas partes de la corteza cingulada, se proyectan fibras que se integran al haz del cíngulo, formado por neuronas con axones cortos, que proyectan caudalmente, estableciendo múltiples relevos, dejando algunas colaterales en las áreas frontoparietales adyacentes, para proyectar finalmente a la corteza cingulada retrosplenial, corteza entorrinal, porción presubicular del giro hipocámpico y giro parahipocámpico (Leung y Boist 1987, Vogt et al. 1987a y b).

#### **NUCLEO HABENULAR**

Es un conglomerado nuclear, perteneciente al epitálamo, que se encuentra en la parte posterior de la estria medular, por arriba y a los lados de la glándula pineal.

#### **Conexiones aferentes:**

Recibe su mayor cantidad de fibras del núcleo septal fimbrial, formación hipocámpal, núcleo anterior del tálamo y complejo amigdalino, vía estria medular.

#### **Conexiones eferentes:**

Proyecta a la región del núcleo interpeduncular, en la porción ventral del mesencéfalo, en el cruce del brazo conjuntival, por medio del fascículo retroflexo.

#### **NUCLEO ANTERIOR DEL TALAMO**

Es uno de los núcleos talámicos de asociación, dado que está en estrecha relación con el área de asociación de la cara interna de los hemisferios cerebrales, la circunvolución del cíngulo o del cuerpo caloso.

En los mamíferos no primates, es dividido en las porciones anteromedial, anteroventral y anterodorsal.

#### **Conexiones aferentes:**

Las tres porciones del núcleo anterior del tálamo, reciben fibras del haz mamilotalámico, que se origina en el complejo mamilar, el núcleo ventromedial y la región

hipotalámica posterior. El núcleo talámico anterior, también recibe aferentes de la formación hipocámpal que llegan por la vía del fórnix.

#### **Conexiones eferentes:**

La porción anteroventral que constituye la parte más grande del núcleo, proyecta al giro cingulado supracaloso medio y anterior (áreas 23 y 24). La porción anteromedial proyecta al giro cingulado precaloso (porción anterior del área 24) y áreas frontorbitales (áreas 11 y 12). La porción anterodorsal proyecta al giro cingulado retrosplenial.

#### **NUCLEO LATERODORSAL TALAMICO**

Este otro núcleo talámico, al igual que el núcleo anterior del tálamo, proyecta un importante número de fibras a las áreas cingular y retrosplenial de la corteza límbica y es de interés mencionarlo, dado que a su vez recibe una abundante contribución de la corteza visual (áreas 17 y 18), del colículo superior, de los núcleos pretectales, del cuerpo geniculado lateral e incluso de la retina; en resumen, de las más importantes regiones del sistema analizador visual (Thompson y Robertson 1987a y b).

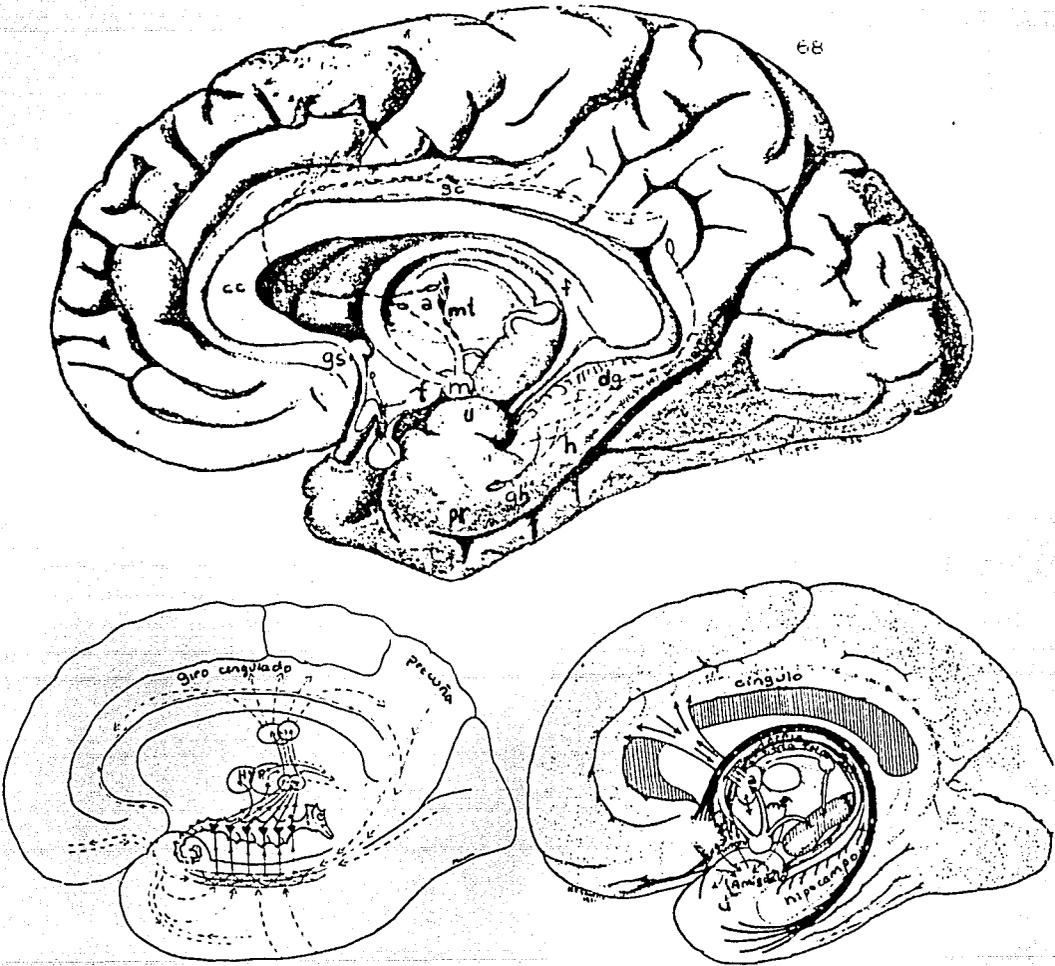


Fig. 5-1. Representación esquemática de algunas de las principales conexiones del sistema límbico. Abrev: a= núcleo anterior del tálamo, cc= cuerpo calloso, f= fórnix, gc= giro cingulado, gd= giro dentado, gh= giro hipocámpico, gs= giro subcalloso, h= hipocampo, m= cuerpo mamilar, mt= tracto mamilotalámico, pr= área piriforme, t= tuber cinereum, u= uncus. A: modelo original propuesto por Papez en 1937; B: versión modificada por McLean en 1949; C: versión de Penfield y Jasper en 1954. (Tomado de Russell 1961).

## APENDICE II

### NEUROQUIMICA DE LOS NUCLEOS SEPTALES

Los núcleos septales son la región cerebral se presentan las más altas tasas de autoestimulación intracraneal en animales de experimentación (Olds 1954, Garder y Malmo 1968), y se ha relacionado con esto el hecho de que uno de los signos característicos del paciente deprimido, es su incapacidad para experimentar placer (Klein 1974), lo que señala al complejo septal como un componente básico implicado en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas.

Los núcleos septales constituyen un centro de interacción de fibras aferentes, eferentes e intraseptales, que utilizan diferentes transmisores sinápticos, lo que ha complicado el abordaje de los correlatos anatomioquímicos de los núcleos septales en los mecanismos de acción de las terapias antidepresivas, que originalmente habían sido abordados desde el punto de vista de la influencia que el complejo septal recibía de sistemas aminérgicos del tallo cerebral y que fué reforzado por la descripción de los antidepresivos tricíclicos como inhibidores de la recaptura de neurotransmisores monoaminérgicos y la descripción de la ubicación anatómica de sistemas monoaminérgicos que fué posible

gracias a la inclusión de técnicas histoquímicas. Sin embargo, estas hipótesis parecen ya no ser satisfactoriamente explicativas de un fenómeno de esta complejidad.

Es necesario señalar que, aunque los núcleos septales constituyen un punto de convergencia de terminales noradrenérgicas del locus coeruleus, serotonérgicas de los núcleos del rafé ó dopaminérgicas del área tegmental ventral (Jacobowitz 1982), estas terminales constituyen solo un pequeño porcentaje de las aferencias a la región septal. No han sido descritos sistemas eferentes o intraseptales que utilicen monoaminas como transmisor, sin embargo, existe una gran diversidad de otros sistemas transmisores no monoaminérgicos que coexisten en el complejo septal (Lewis y Shute 1967, Pánula et al. 1984, Sakanaka 1982a), lo que por lo pronto nos inclina al abordaje anatomofuncional de los posibles sitios de acción de las terapias antidepresivas.

#### **Sistemas Colinérgicos:**

Los núcleos septales constituyen la aferencia más importante a la formación hipocampal, estas proyecciones septo-hipocampales tienen su origen en los núcleos septal medial y de la banda diagonal y alcanzan a la formación hipocampal por medio de cuatro rutas: la fimbria, el fórnix

dorsal, la estria subcallosa y por una ruta ventral a través de la amígdala. Estas fibras septales terminan en todos los campos de la formación hipocámpica, pero sobre todo, en las regiones supra e infragranular del giro dentado y los estratos oriens y radiado del hipocampo.

Las proyecciones eferentes del hipocampo, terminan en su mayoría sobre estructuras con alto contenido de acetilcolinesterasa (AChE), y presumiblemente colinérgicas, como son: tálamo anterior, núcleo habenular, núcleo interpeduncular y tegmento mesencefálico, que junto con la formación reticular ascendente colinérgica y los núcleos septales lateral y de la banda diagonal, constituyen el llamado sistema límbico colinérgico. Basándose en preparaciones de AChE se ha propuesto que la proyección septo-hipocámpal es en gran medida colinérgica (Lewis y Shute 1967).

Otros estudios demuestran que la actividad neuronal hipocámpal es mediada a través de mecanismos colinérgicos (Bird y Aghajanian 1976). Estos estudios, han propuesto que la proyección septo-hipocámpal es una de las proyecciones colinérgicas mejor demostradas del SNC.

Más recientemente, usando técnicas de marcaje doble, se ha mostrado, que en las células que proyectan a la formación

hipocampal, se distribuyen también, sustancias indicadoras de la función colinérgica. Por ejemplo, combinando transporte retrógrado de peroxidasa de rábano, con histoquímica AchE, se muestra la proporción de células septales que contienen ambos marcadores. De las células marcadas retrógradamente en los núcleos septales, solo el 46% fué doblemente marcado (Baisden et al. 1984).

También se ha mostrado, que un gran número de células septales que proyectan a la corteza entorrinal, no contienen AchE (Alonso y Kohler 1984).

Posteriormente, utilizando marcadores retrógrados e inmunoreactividad colinacetiltransferasa (ChAT), se señala que en la porción del hipocampo y giro dentado, existe una fina distribución topográfica de proyecciones septohipocampales, con origen en el núcleo septal medial y el brazo vertical del núcleo de la banda diagonal, siendo la porción rostral del hipocampo y giro dentado, las que reciben mayor entrada colinérgica proveniente de células del brazo vertical del núcleo de la banda diagonal. La proporción de células marcadas retrogradamente, y con ChAT positivo, estuvo en un rango de 22.8% a 77.4%, en diferentes experimentos (Amaral y Kurz 1985). Por otro lado (Kohler 1982), se demostró que gran número de células septales que proyectan a la formación hipocampal,

muestran inmunorreactividad a la glutamatodescarboxilasa (GAD) y muy probablemente sean, por lo tanto, GABAérgicas.

Valiéndose de métodos de lesión quirúrgica y por aplicación de ácido kainico, en la región septal posterior (núcleo septo fimbrial y núcleo triangular), ha sido provocado un decremento importante en la concentración de ChAT por un lado y de GAD por otro, en los núcleos habenuar e interpeduncular. La inyección de ácido kainico, en el núcleo de la banda diagonal, provocó un decremento de 70% en la ChAT del hipocampo dorsal, pero no afectó los niveles colinérgicos en los núcleos habenuar e interpeduncular. Sin embargo, las inyecciones de ácido kainico en el núcleo de la banda diagonal, decrementaron en un 40% las concentraciones de GAD, del núcleo habenuar medial. Podemos concluir que el septum posterior, es la principal fuente de aferencias colinérgicas a los núcleos habenuar e interpeduncular y que existe una contribución fuerte de neuronas GABAérgicas, del núcleo de la banda diagonal al núcleo habenuar medial (Contestabile y Founnun 1983).

Paralelamente (Blaker et al. 1983), es resaltada la interacción de sistemas colinérgicos y GABAérgicos, en la relación de los núcleos septales y el hipocampo, dado que la inyección de muscimol (agonista del receptor GABA) intraseptal, conduce a un decremento en la tasa de recambio de Ach en el

hipocampo de la rata.

También ha sido observado, un decremento significativo de la inmunorreactividad ChAT del hipocampo, un día después de la transección unilateral del sistema fórnix, fimbria y estria subcallosa. La respuesta a un día, sin embargo, fué transitoria, pues el número de neuronas marcadas cuatro días después de la lesión, no fué significativamente diferente de los controles. A los ocho días, se observó una reducción dramática en el número y tamaño de células ChAT positivas, ipsilaterales a la lesión y una reducción en el tamaño de los somas colinérgicos contralaterales (Armstrong et al. 1987).

En un estudio posterior, el mismo grupo de investigadores (Gage et al. 1988), estudiaron la respuesta de neuronas septales deafferentadas mediante una constante infusión de factor de crecimiento nervioso (FCN), ayudándose para su evaluación, de técnicas morfométricas cuantitativas, observando un realce evidente del proceso ChAT inmunorreactivo, en el cuadrante dorsolateral del septum de los animales controles, después de la sección fórnix fimbria, en relación a aquellos que habían recibido infusión de FCN.

**Sistemas GABAérgicos:**

Utilizando a la GAD como indicador de la presencia de neuronas GABAérgicas, se encontró que estaba presente, tanto en cuerpos celulares como en terminales del complejo septal. La mayor concentración de neuronas GAD positivas se encontró en la parte dorsal del núcleo septal lateral y en el núcleo de la cama de la estria terminal. Se encontraron algunas neuronas GAD inmunorreactivas, en el núcleo septal medial y de la banda diagonal, con una distribución similar a la de las neuronas colinérgicas.

Se observó también una intensa inmunorreactividad en terminales nerviosas en el núcleo septal lateral, alrededor de los islotes de Calleja, entre el núcleo de la banda diagonal y el núcleo accumbens y en los núcleos septofimbrial y triangular. Así son propuestos dos sistemas operativos de neuronas GABAérgicas septales: 1) una población de neuronas pequeñas en el núcleo septal lateral y 2) un grupo de células grandes en los núcleos septal medial y de la banda diagonal (Pánula et al. 1984).

Es interesante resaltar que la actividad enzimática GAD en los núcleos septales, no es modificada por secciones quirúrgicas de las conexiones hipocampo-septales, hemitransecciones o inyección intrahipocampal de ácido kainico (Fonnum y Walaas 1978). Por lo que, parece probable que las

terminales GAD positivas en núcleos septales, sean relevantes en las conexiones intraseptales.

#### **Sistemas Monoaminérgicos:**

Con técnicas de trazado autorradiográfico, de transporte retrógrado de peroxidasa de rábano, análisis histoquímico de fluorescencia, ensayos bioquímicos ó técnicas de lesión quirúrgica ó química, entre otros, se han logrado conocer muchos aspectos de la organización de sistemas neurotransmisores, en particular aminérgicos, del sistema nervioso de mamíferos (Carlsson et al. 1962, Falck et al. 1962, Falck 1962, Dahlstrom y Fuxe 1964, Andén et al. 1966, Dahlstrom et al. 1973, Jacobowitz 1982).

#### **Sistemas Noradrenérgicos:**

Se ha reportado que la hemisección del tallo cerebral, caudal al locus coeruleus, resulta en un decremento de la NA septal, en 47%, en tanto que la lesión de locus coeruleus, produce un decremento en 48% en el contenido de NA septal, lo que sugiere que la inervación NA de los núcleos septales, tiene un origen aproximadamente equivalente en el locus coeruleus y en los núcleos NA caudales a éste, lo que es parcialmente confirmado por estudios de transporte retrógrado y anterógrado

(Moore 1978).

Las terminales NA septales, que se originan en el locus coeruleus, se distribuyen en el núcleo de la banda diagonal, el núcleo intersticial de la estria terminal y en los núcleos lateral medial y septofimbrial, siendo el núcleo de la estria terminal el de mayor densidad de NA.

Parece entonces claro, que los sistemas de proyección NA a los núcleos septales, están ampliamente difundidos en la mayoría de los núcleos septales, cosa que no parece suceder con las proyecciones DA, las cuales se circunscriben especialmente a la porción del núcleo septal lateral (Lindval 1975, Lindval y Bjorlund 1983). Aunque otros autores (Brounstein et al. 1974), han afirmado que en varios núcleos septales, existe mayor concentración de DA que de NA.

#### Sistemas Dopaminérgicos:

Se han encontrado inervaciones DA con finas varicosidades, en la porción intermedia del núcleo septal lateral, núcleo accumbens y núcleo intersticial de la estria terminal; y un segundo tipo de terminaciones DA no varicosas, terminan en el núcleo septal lateral (Moore 1978).

Con la utilización de diversas técnicas, ha sido señalado que la inervación DA de los núcleos septales, se origina casi exclusivamente en las neuronas del área tegmental ventral, punto de origen del sistema DA mesolímbico, descrito originalmente por investigadores del grupo Sueco (Fuxe 1965, Dahlstrom y Fuxe 1964, Ungersted 1971).

#### **Sistemas Serotonérgicos:**

Existe una amplia distribución de fibras 5HT en la región de los núcleos septales: la banda diagonal, la parte ventral del septum lateral y la zona circundante a los islotes de Calleja (ínsula magna), son las regiones que, con ayuda de técnicas inmunohistoquímicas, se ha definido tienen mayores concentraciones de 5HT (Kohller et al. 1982).

Por otro lado, con las mismas técnicas, se han localizado zonas del septum, con altas concentraciones de tirosina hidroxilasa (TH, enzima determinante de la velocidad de síntesis de catecolaminas), formando densas terminales pericelulares, en forma de canasta, en la mitad medial de núcleo septal lateral intermedio y una fuerte inmunorreactividad 5HT, en la parte lateral de las subdivisiones ventral e intermedia del núcleo septal lateral (Gall y Moore 1984).

Las terminales SHT de la región septal tienen su origen en los núcleos de rafé dorsal, medio, pontino y magno, así como en el núcleo reticular del tegmento pontino (Brodal et al. 1960a y b, Taber et al. 1960, Ungesrtad 1971, Palkovitz et al. 1976).

Otra estructura densamente inervada por los núcleos de rafé es la corteza entorrinal, que junto con el septum, son las dos estructuras básicas de regulación de la actividad hipocampal (Kohller et al. 1982).

#### **Sistemas que contienen Péptidos o Aminoácidos:**

También han sido utilizadas técnicas inmunohistoquímicas, para localizar neuronas con encefalinas (ENC) en el sistema nervioso central de la rata y se ha propuesto la existencia de un sistema aferente al área septal lateral, que se origina en la porción ventrolateral del área hipotalámica anterior del mismo lado (Sakanaka et al. 1982a, Brownstein 1982).

Sin embargo otros autores (Finley et al. 1981), utilizando las mismas técnicas, no incluyen a los núcleos septales dentro de las estructuras que contienen ENC en el sistema nervioso central de la rata.

Posteriormente fué descrita, con bastante precisión, la distribución de terminales y preterminales, formando plexos ENC inmunorreactivos en el núcleo septal lateral, y se indica que los núcleos septales lateral intermedio y lateral dorsal, incluyen tres campos laminados, histoquímicamente diferenciables: 1) un plexo axonal ENC inmunorreactivo, dentro de la porción lateral del núcleo septal lateral intermedio; 2) una región más medial, con somas ENC inmunorreactivos, con terminales pericelulares en cesta TH inmunorreactivas y 3) una zona dorsolateral, ocupada por neuronas con sustancia P y cestos pericelulares que contienen 5HT. Lo que sugiere que poblaciones neuronales que contienen ENC y sustancia P en el septum lateral, reciben diferentes aferencias monoaminérgicas. Se propone incluso, que en base a las terminaciones exclusivas, laminadas de axones que contienen péptidos y catecolaminas en el septum lateral, pueden predecirse muy diversas propiedades funcionales y farmacológicas entre zonas (Gall y Moore 1984).

Se mencionó que la inyección de muscimol, decrementa el recambio de ACh en el hipocampo;  $\alpha$ -Endorfinas inyectadas intraseptalmente, decremantan la tasa de recambio de Ach hipocampal a través de la activación de interneuronas GABAérgicas septales. Por otro lado, la sustancia P también decrementa la tasa de recambio de Ach hipocampal, sin afectar los mecanismos GABAérgicos septales. El muscimol decrementa el

recambio de Ach en el hipocampo ventral, mientras que la sustancia P lo decremента solo en el hipocampo dorsal. Las proyecciones colinérgicas de las dos áreas hipocampales, son moduladas por dos sistemas transmisores diferentes (Blaker et al. 1984).

De la porción tegmental laterodorsal, parte un sistema de fibras que asciende por el FPM y que proyecta al núcleo septal lateral. Por estudios de inmunohistoquímica, se ha mostrado que está constituido por neuronas que contienen sustancia P (Sakanaka et al. 1981).

Posteriormente se mostró que tanto la destrucción de la región basolateral anterior del hipotálamo, como de la región tegmental laterodorsal, disminuían marcadamente las terminales sustancia P inmunoreactivas del núcleo septal lateral; y la destrucción de ambas zonas eliminaba casi totalmente la sustancia P inmunorreactiva del núcleo septal lateral del mismo lado de la lesión. También pudo mostrarse que las fibras con sustancia P, que se originan en la región tegmental laterodorsal, ascienden por el FPM, en tanto que las que se originan en el hipotálamo, viajan por la zona perifornical (Sakanaka et al. 1982b).

Se ha señalado que existe un conglomerado de cuerpos celulares que contienen sustancia P en la zona laterodorsal del septum, que están bajo la influencia de terminales monoaminérgicas procedentes del tallo cerebral y que terminan de manera exclusiva, formando cestos perinucleares (Gall y Moore 1984).

La lesión de la región hipotalámica rostral causa un decremento significativo, en la concentración de factor liberador de corticotropina inmunorreactiva, de las terminales del septum lateral, lo cual no pudo ser provocado por lesiones en otras regiones del encéfalo.

Combinando la técnica de peroxidasa de rábano con análisis inmunohistoquímico sobre las mismas secciones, se encontró un doble marcaje de células de dos áreas discretas, dentro del hipotálamo rostral, que corresponden a: 1) área perifornical a nivel del núcleo paraventricular y 2) zona dorsal del área hipotalámica anterior, lo que sugiere que estas zonas son el punto de origen de gran parte de las proyecciones factor liberador de corticotropina inmunorreactivas, del núcleo septal lateral.

Las fibras de neuronas hipotalámicas que contienen factor inhibidor de la liberación de somatotropina

(somatostatina), proyectan a las estructuras límbicas más importantes, excepto el complejo amigdalino, siendo el núcleo septal lateral una de las terminales más importantes del sistema que se origina en la zona hipotalámica periventriculares; estas fibras proyectan lateralmente, para integrarse al FPM (Palkotvitz et al. 1982).

Un gran número de proyecciones vasopresinérgicas (VAS) del núcleo supraquiasmático, terminan en el sistema límbico y otras estructuras cerebrales. El núcleo supraquiasmático aparece hasta el día catorce de desarrollo posnatal en la rata, sin embargo, las fibras VAS aparecen desde el séptimo día posnatal, en el núcleo periventricular, con proyecciones visibles al septum lateral y núcleo habenular, hasta el día diez y, después del día doce, se observa en ambas estructuras una densidad claramente superior, en ratas machos, diferencia que persiste en adultos (De Vries et al. 1981).

Para conocer el origen preciso de las fibras VAS del septum lateral, se realizó otro estudio en que se lesionaban áreas específicas o se seccionaban quirúrgicamente las estructuras que conectan al septum, analizando posteriormente la presencia de VAS por tñido inmunohistoquímico.

Al lesionar el núcleo paraventricular, no desapareció la VAS del septum lateral, pero sí la del núcleo ambiguo y del tracto solitario. Además, la inyección de trazadores retrógrados dentro del septum lateral, que revelan el origen de las fibras, marcaron, por ejemplo, al núcleo de la cama de la estria terminal, pero no a los núcleos supraóptico y paraventricular.

Realizando cortes horizontales bajo el septum lateral, a nivel del núcleo de la banda diagonal, se encontró un decremento dramático en las fibras VAS del septum lateral, lo que sugiere que el acceso de las fibras es mediante conexiones con esta estructura. También se encontró un decremento significativo en las fibras VAS del septum lateral, por lesión del núcleo de la cama de la estria terminal. Otras áreas en que se encontró decremento de fibras VAS, por lesión del núcleo de la cama fueron: la banda diagonal, el núcleo habenular lateral y el núcleo anterior del complejo amigdalino (De Vries y Buijs 1983).

Se ha descrito que los cuerpos celulares que contienen colecistoquinina (CCQ), están ampliamente distribuidos en diferentes porciones del hipocampo y corteza entorrinal; encontrándose que la mayoría de las fibras CCQ inmunorreactivas, proyectan dentro de la misma formación

hipocampal, y que de las fibras extrahipocámpicas, la mayoría proyectan a la porción ventrolateral del núcleo septal lateral. Algunas fibras CCQ inmunorreactivas, también constituyen aferentes hipocampales, con origen en los núcleos hipotalámicos dorsomedial y supramamilar (Greenwood et al 1981).

En otros estudios se ha analizado la forma de distribución de los péptidos bombesina, glucágon, colecistoquinina, neurotensina, somatostatina, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo, en 24 regiones cerebrales de cinco cerebros normales, encontrando una concentración especialmente elevada de péptidos, en el hipotálamo, los núcleos septales y complejo amigdalino, los tres componentes básicos del sistema límbico. Dentro de los núcleos septales se señala una concentración relativamente alta de neurotensina y bombesina y una concentración relativa media, de sustancia P, CCQ y SOM (Ghatei et al. 1984, Hokfelt et al. 1982).

El área septal lateral también contiene neuronas que presentan inmunorreactividad a calcitonina (CAL). Las fibras terminales CAL inmunorreactivas, decrecientan marcadamente después de lesionar la zona comprendida entre las áreas hipotalámicas anterior y lateral, lo que la señala como origen del sistema CAL hipotálamo septal (Sakanaka et al 1985).

Las lesiones con ácido kainico dentro de la formación hipocámpica, provocan una degeneración de axones y terminales en los núcleos septales lateral y accumbens. Sin embargo, los marcadores neuroquímicos presinápticos, no se reducen en los núcleos septales después de la lesión hipocámpal, en tanto que la sección de las proyecciones hipocampo septales a nivel del fórnix, reduce la recaptura de glutamato en el septum, en un 40%, sin afectar la recaptura de GABA; por lo que es propuesta una posible vía excitatoria Glutamatérgica hipocampo-septal (Zaczar et al. 1979).