

1982 ej

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA



EFFECTOS DIFERENCIALES DE LA CLORIMIPRAMINA  
(ANTIDEPRESIVO TRICICLICO) Y DE LA TRAZODONA  
(ANTIDEPRESIVO ATIPICO) SOBRE LAS CONEXIONES  
RINENCEFALICAS DE LA RATA

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LICENCIADO EN PSICOLOGIA  
P R E S E N T A :

CARMEN DE J. MARQUEZ FLORES

DIRECTOR Y ASESOR: DR. CARLOS M. CONTRERAS

MEXICO, D. F.

ABRIL, 1989

FALLA DE ORIGEN



## **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

	Pag.
Resumen .....	3
Introducción. ....	4
El rinencéfalo. ....	6
El Bulbo Olfatorio. ....	12
La Amígdala. ....	24
El Septum. ....	35
El Hipocampo. ....	45
JUSTIFICACION E HIPOTESIS .....	59
MATERIAL Y METODO .....	68
RESULTADOS .....	78

DISCUSION Y CONCLUSIONES .....116

BIBLIOGRAFIA .....126

APENDICE 1. Desarrollo embrionario  
del Rinencéfalo. ....134

APENDICE 2. Función sensorial del  
bulbo olfatorio. ....140

APENDICE 3. Depresion, Modelos de  
Depresión y Antidepresivos. ..146

## RESUMEN

El bulbo olfatorio juega un papel importante sobre estructuras centrales del sistema límbico. Las vías eferentes del bulbo olfatorio al septum y amígdala son directas, no siendo así para el hipocampo. Asimismo estas estructuras están relacionadas fisiológicamente; se ha postulado que el septum y la amígdala tienen una función antagonica, en tanto que el hipocampo y el septum mantienen una estrecha relación en la actividad rítmica theta.

Se ha reportado que la administración de terapias antidepressivas incrementan el disparo de las células de los núcleos septales, en tanto que la administración de antidepressivos en animales con extirpación del bulbo olfatorio, modifican la conducta mal adaptada que estos animales manifiestan como consecuencia de la bulbectomía.

El objetivo del presente trabajo fué determinar el efecto diferencial de dos antidepressivos con el mismo efecto clínico sobre las conexiones entre el bulbo olfatorio y la amígdala, septum y el hipocampo. Se usó la metodología de potenciales provocados en ratas.

Se estimuló el bulbo olfatorio y se obtuvo el potencial provocado en el núcleo septal lateral intermedio (LSI), núcleo septal laterodorsal (LSD), la amígdala basolateral y en el hipocampo. Los componentes principales para cada estructura se identificaron como ondas P30, P30, P36 y P39 respectivamente. Un grupo de ratas se trató con clorimipramina, otro con trazodona, otro con congelación del bulbo olfatorio y, otro con solución salina. La administración de los fármacos fué aguda.

Se observó, como efecto de la congelación del bulbo olfatorio, una disminución en la magnitud de todos los componentes de los potenciales provocados en LSI, LSD, amígdala basolateral e hipocampo. La administración de clorimipramina produjo la disminución del componente principal del potencial provocado en la amígdala basolateral e hipocampo, en tanto que aumentó el de los núcleos septales. La administración de trazodona produjo la disminución del componente principal de la amígdala basolateral y tendió a aumentar el del hipocampo y los núcleos septales.

En conclusión, la clorimipramina produjo un efecto inhibitorio sobre las conexiones entre el bulbo olfatorio y la amígdala e hipocampo, lo que podría producir una desinhibición de la amígdala e hipocampo sobre el septum. En tanto que la trazodona produjo un efecto excitatorio sobre los núcleos septales.

## INTRODUCCION

El cerebro es una masa blanda, compuesta en sentido anteroposterior, por dos hemisferios unidos. Su superficie muestra surcos y circunvoluciones, de los cuales, los principales lo dividen en cinco lóbulos.

Desde tiempos muy remotos se le ha señalado a la cabeza como la parte responsable de la conducta humana, incluyendo esta desde los movimientos hasta las expresiones emocionales. Si nos remontamos un poco a la historia de la humanidad, se puede observar que se han encontrado cráneos, pertenecientes a la época de piedra, con algunos orificios. Se cree que estos orificios eran consecuencia de una realización de trépanos que permitían la salida de espíritus y demonios los cuales estaban dominando el cuerpo y provocaban una "locura". Más adelante los egipcios, sumerios y babilónicos sostenían que un trastorno mental era debido a la penetración de espíritus o demonios dentro del cuerpo.

En Grecia se dió un gran impulso a todas estas ideas por los trabajos de Hipócrates (460-370a.c.), quien siendo un filósofo y anatomista, estableció la teoría de los humores. Esta sugería que si el cuerpo humano estaba gobernado por

cuatro humores: bilis negra, bilis amarilla, flema (pituita) y sangre (sanguis); entonces el desequilibrio de éstos, provocaba un trastorno en el cuerpo humano. Después de Hipócrates surgieron otros fisiólogos y anatomistas como Aristoteles (384-322 A.C.), Aristófanes y Teofrasto de Eresus (370-287 A.C.) quienes realizaron otros estudios (Crouch, 1973).

Con la llegada de la época Cristiana y la Biblia, nuevamente se postulaba que las personas enfermas eran poseídas por los demonios, las brujas o por el resultado de un pecado; con lo cual se llegaba al extremo de quemarlas vivas o encerrarlas en hospitales aterradores. Se había involucrado la religión con la medicina. Posteriormente, con trabajos más avanzados de fisiólogos, se empieza a encontrar que hay partes del cerebro responsables de ciertas conductas y expresiones atípicas. Se considera al cerebro como una parte más del cuerpo humano y que como tal, tiene sus propias características biológicas e incluso sus leyes.

Así, poco a poco se empezó a investigar sobre su materia, forma y componentes, gracias al desarrollo de técnicas apropiadas. En un principio se pudo encontrar que había estructuras que eran la única parte responsable para realizar algún acto. Sin embargo actualmente se conoce que el cerebro trabaja como un todo integrado, no por partes separadas; es

decir como un sistema en el cual, si hay alguna alteración en alguna de sus estructuras, entonces se altera todo el sistema.

El estudio de los trastornos afectivos en particular, ha tenido un gran énfasis desde la época de Hipócrates: así por ejemplo, de acuerdo a la teoría de los humores, se consideraban melancólicos a los sujetos que sufrían de bilis negra, coléricos de bilis amarilla, flemáticos de pituita y sanguíneos de sangre. Actualmente se ha atribuido a las estructuras del sistema límbico como responsables de los aspectos emocionales y supervivencia de la especie.

#### El RINENCEFALO.

Los términos de sistema límbico y rinencéfalo han sido motivo de una serie de controversias, puesto que ambos suelen usarse como sinónimos. Sin embargo, como se verá más adelante, son dos sistemas diferentes aunque comparten algunas estructuras en común.

Girgis (1970, 1981) realizó una recopilación de las definiciones del rinencéfalo y las estructuras que se deberían de incluir dentro de este término. Girgis (1970) menciona que el término de rinencéfalo (rino, en griego significa nariz) se aplicó por primera vez a principios del siglo XIX por el



anatomista francés St. Hilaire, quien usó el término para describir una malformación de la nariz, pero sin incluir la parte cerebral, esto es, el bulbo olfatorio. Sir Richard Owen (1868) fué el primero en aplicar el término de rinencéfalo dentro de las estructuras cerebrales, especialmente lo asignó al bulbo olfatorio y a su pedúnculo.

Girgis (1981) reporta que con los trabajos realizados por Broca (1878), se dejó a un lado el término de rinencéfalo y se substituyó por el término de "gran lóbulo límbico", al cual se le atribuyó una "función olfatoria general". El gran lóbulo límbico abarcaba el giro supracallosa (giro del cíngulo) continuando con el giro hipocámpal hasta el uncus. Posteriormente es a Sir William Turner (1890) a quien se le considera como el primero en definir y delimitar el término de rinencéfalo o cerebro olfatorio. Turner menciona que el rinencéfalo abarca la región del bulbo olfatorio, su pedúnculo y el lóbulo del hipocampo, es decir el lóbulo basal del hemisferio medial en la fisura rinal (Girgis, 1970). Esto corresponde en realidad a lo que actualmente se conoce como lóbulo piriforme.

Sin embargo en 1895, nuevamente se hacen difusas las definiciones de rinencéfalo y lóbulo límbico, ya que Elliot Smith mencionó que en el "verdadero lóbulo límbico" se debería

excluir el giro supracallosa, puesto que éste pertenece al neopallium: con lo cual quedaba únicamente la parte más antigua de la corteza cerebral, la que involucraba el área precomisural, área septal, hipocampo y lóbulo piriforme. Elliot Smith también consideró que el "verdadero lóbulo límbico" estaba íntimamente asociado con la olfacción y por lo tanto lo consideró como sinónimo del término de rinencéfalo (Girgis, 1970). Posteriormente, cada anatomista daba su definición particular de rinencéfalo. Algunos incluían partes del hipotálamo y tálamo; otros retomaban el concepto de Broca incluyendo el giro del cíngulo (giro supracallosa), en tanto que otros utilizaban el término de lóbulo límbico como sinónimo de rinencéfalo.

Girgis (1981) reporta que fué hasta 1938, por los trabajos de Papez, cuando se cambia el viejo concepto de rinencéfalo. Papez sugirió que las estructuras del cerebro olfatorio están involucradas en el mecanismo de la conducta afectiva, más que en el sentido del olfato; propuso un circuito entre el giro del cíngulo y el hipocampo el cual constituía una base anatómica para la conducta emocional. MacLane (1952) al reelaborar y estudiar la teoría de Papez, llamó "sistema límbico" al viejo término de "lóbulo límbico" de Broca y a las células subcorticales estacionarias (amígdala, área septal, hipotálamo y núcleo anterior talámico). Se dejó a un lado el

término de rinencéfalo, definiéndolo como aquellas estructuras interconectadas directamente con el bulbo olfatorio.

Actualmente se considera que el sistema límbico está integrado por el tubérculo olfatorio, cuerpo amigdalino, hipocampo (rudimento hipocámpico), núcleos septales, giro del cíngulo, uncus (corteza prepiriforme), ciertas áreas y núcleos del hipotálamo y del tálamo, formación reticular mesencefálica y parte del cuerpo estriado, el núcleo caudado. Algunos autores han considerado al bulbo olfatorio como una extensión rostral del sistema límbico (Cain, 1974).

En tanto que al rinencéfalo se le incluyen el bulbo olfatorio y las estructuras que reciben fibras directas desde esta área. Tales estructuras son el tubérculo olfatorio con la banda diagonal de Broca, el núcleo olfatorio anterior, parte anterior y rostral de la corteza piriforme, núcleo amigdalino cortical, el área septal y el hipocampo supracomisural (Bargman, 1963; Girgis, 1970; Girgis, 1981).

Pribram y Kruger (1954) llamaron "segundo sistema" del rinencéfalo a la amígdala, región polar fronto temporal, corteza cingular anterior y septum, las cuales son parte del sistema límbico involucradas con actividades autónomas y, llamaron "tercer sistema", al fórnix y a la porción posterior

del giro cingulado y del hipocampo.

Como se puede observar, la distinción entre los términos de rinencéfalo y sistema límbico está dada principalmente por las conexiones establecidas entre el bulbo olfatorio y estructuras centrales; puesto que ambos sistemas comparten algunas estructuras.

Se han realizado muchos trabajos anatómicos, fisiológicos y clínicos, para encontrar una función clara de las estructuras del sistema límbico y del rinencéfalo involucradas en los trastornos emocionales.

El rinencéfalo está estrechamente relacionado con estructuras centrales del sistema límbico las cuales a su vez están interconectadas. Todas estas estructuras forman circuitos reverberantes trabajando como una unidad.

El bulbo olfatorio está directamente asociado con la amígdala, ciertas áreas del septum y con el hipocampo. La amígdala a través de la estria terminal, manda impulsos al hipotálamo. Del hipotálamo se mandan fibras a la amígdala, septum, hipocampo y formación reticular. De esta manera se puede explicar la relación que hay entre la olfacción y la expresión emocional cuando se lesiona el bulbo olfatorio, así

como la alteración de la función neuronal de áreas cerebrales involucradas en la reacción emocional y de homeostásis.

Entre las estructuras rinencefálicas que se han asociado con los trastornos emocionales se encuentra el bulbo olfatorio, cuya lesión ha sido útil como modelo de depresión e identificación de la acción de fármacos antidepresivos (ver apéndice 3). Por ejemplo, se ha demostrado que ratas con lesión del bulbo olfatorio presentan conductas parecidas y algunas iguales a la depresión mayor en humanos (Richardson, 1986; Jesberg, 1986). Con base en hallazgos experimentales de autoestimulación, también se ha involucrado al área septal en el fenómeno de la depresión. Tal fenómeno fué demostrado por los experimentos que realizaron Olds y Milner (1954) al implantar electrodos en diversas partes del cerebro de rata.

Por otra parte Klein (1974) ha reportado que entre los síntomas de la depresión, se encuentra una incapacidad para experimentar placer, por ello se ha postulado la existencia de una posible disfunción en las estructuras cerebrales que participan en el fenómeno del placer y se ha atribuido la participación de antidepresivos sobre dichas estructuras cerebrales. En otros trabajos se ha reportado que los antidepresivos tienen acciones reelevantes sobre la amígdala e hipocampo.

Sin embargo es necesario considerar la integración anatómo-funcional de todas estas estructuras y sus vías cerebrales, ya que según Luria (1979) los procesos mentales humanos son sistemas funcionales complejos que no están localizados en áreas estrictas, sino que tienen lugar a través de la participación de grupos de estructuras cerebrales que trabajan en conjunto; cada una de las cuales aporta algo en la organización de este sistema.

Hasta ahora solo se tienen datos aislados de cada estructura. No es posible considerar a una estructura como el sitio responsable de alguna respuesta determinada. Por ejemplo en estudios de estimulación eléctrica se ha encontrado que el área septal funciona como un centro de placer (Olds y Milner, 1954) en tanto que la amígdala se le considera como un centro de furia (Issacson, 1976). Ambas estructuras están ligadas entre sí, así como también con otras estructuras que las inhiben o excitan, éstas a su vez a otras y así sucesivamente. Pero es necesario comenzar en un punto de inicio y de ahí rastrear posibles inhibiciones o excitaciones para así poder identificar los circuitos anatomofuncionales responsables de ciertos estados emocionales.

EL BULBO OLFATORIO.

Los bulbos olfatorios son dos prolongaciones que salen a nivel del mesencéfalo y se extienden en la base del lóbulo frontal. Ambos bulbos olfatorios descansan sobre la parte cribosa de la lámina perpendicular del etmoides, que se encuentra en la parte interna de las fosas nasales.

La parte inferior de las fosas nasales está ligada al proceso respiratorio, en tanto que la parte superior está relacionada con el sentido del olfato y con la transmisión de impulsos nerviosos (ver apéndice 2). La cavidad nasal superior está cubierta por una membrana que contiene pequeñas terminales denominadas cilias, que son ramificaciones de las dendritas de células bipolares. Los axones de las células bipolares se agrupan en fascículos, los cuales pasan por los orificios de la lámina cribosa del etmoides y terminan dentro del bulbo olfatorio.

De esta manera queda formado el Primer nervio craneal o nervio olfatorio, el cual nace en la mucosa olfatoria y termina en el bulbo olfatorio, donde realiza una sinapsis dentro de los glomérulos con otras células. Dichas células, llamadas mitrales y de penacho, emiten axones que juntos forman el tracto olfatorio, el cual viaja en dirección caudal para unirse con regiones rinencefálicas.

Las conexiones centrifugas caudales no han sido aún bien establecidas en el cerebro humano, ya que la mayor parte de esta información se ha derivado del estudio de estructuras de mamíferos no primates.

### 1. Fibras Eferentes.

Se puede observar un adelgazamiento en el bulbo olfatorio si se viaja en dirección caudal, asimismo sus capas celulares desaparecen quedando únicamente el tracto olfatorio, constituido en su mayoría de axones de células mitrales y algunas de penacho. En tanto que el campo de células granulares (ver apéndice 2) será sustituido por grupos de neuronas multipolares que constituirán el núcleo olfatorio anterior localizado en el polo posterior y medial del bulbo olfatorio. Esta estructura está bien desarrollada en los mamíferos inferiores, presente en los fetos humanos y ausente o pequeña en los primates superiores y en el hombre adulto.

Siguiendo el recorrido en dirección más caudal, se observa que el tracto olfatorio, cerca de la sustancia perforada anterior, se divide en forma divergente formando un triángulo llamado trigono olfatorio, en cuyos lados emergerán el tracto olfatorio lateral o externo, el tracto olfatorio



medial o interno y el tracto olfatorio intermedio (Cruz, 1984).

Detrás del triángulo olfatorio cerca de la estria olfatoria interna se localiza un abultamiento llamado tubérculo olfatorio. En tanto que en la parte posterior y medial de la sustancia perforada anterior se localiza una porción lisa denominada banda diagonal de Broca.

La estria olfatoria medial recorre el borde anteromedial del espacio perforado anterior, dirigiéndose a la parte medial del hemisferio, para terminar en el área paraolfatoria (región septal), en la circunvolución subcallosa, en el bulbo olfatorio y núcleo olfatorio anterior contralateral. Los núcleos medial y lateral del septum no reciben impulsos olfatorios directos (Cruz, 1984). La estria olfatoria intermedia termina en su mayoría, en el tubérculo olfatorio, en el espacio perforado anterior y en el grupo medial del septum verum.

Del tubérculo olfatorio y área paraolfatoria, se originan el fascículo olfato-habenular y septo-habenular, que integran a la estria medular.

La principal vía eferente del bulbo olfatorio lo constituye la estria olfatoria lateral, la cual pasa a un lado de la sustancia perforada anterior y penetra por el valle

Silviano hasta la punta de la insula. Esta estria proyecta al núcleo olfatorio anterior, tuberculo olfatorio, área prepiriforme, núcleos cortical anterior (C1) y cortical posterior (C2) de la amígdala, a la corteza entorrinal y al rudimento ventral y dorsal de la corteza peduncular del hipocampo (Kevetter, 1981a; Macrides, 1983; Raisman, 1972; Kosel, 1981).

El área prepiriforme, formada por la circunvolución olfatoria lateral y la circunvolución subcallosa, emite fibras eferentes a la corteza entorrinal lateral, complejo amigdalino basolateral, área preóptica lateral, núcleo de la banda diagonal y núcleo dorsomedial del tálamo; a estas áreas se les denomina corteza olfatoria secundaria. En tanto que al área prepiriforme y a los núcleos amigdalinos que reciben proyección directa del bulbo olfatorio se les denomina corteza olfatoria primaria. Se llama lóbulo piriforme al conjunto entre el área prepiriforme, uncus y área entorrinal.

Se ha reportado que hay una interacción importante entre el hipocampo y el bulbo olfatorio. Aunque no hay axones que se originen desde el bulbo olfatorio y alcancen el hipocampo directamente, si se ha encontrado que la estimulación eléctrica del bulbo olfatorio provoca una respuesta eléctrica en el hipocampo. Esto indica que hay un solo relevo sináptico entre

estas dos estructuras. Se ha encontrado que el relevo se hace en la corteza prepiriforme o tubérculo olfatorio (Cragg, 1961). El tracto olfatorio lateral contiene principalmente fibras gruesas mielinizadas, en tanto que el tracto medial se caracteriza por contener fibras finas amielínicas.

Por otro lado, del bulbo olfatorio accesorio, el cual está situado en la porción dorsomedial del bulbo olfatorio (ver apéndice 1), salen fibras que forman parte del tracto olfatorio lateral, éstas se proyectan al núcleo de la cama de la estria terminalis, núcleo del tracto olfatorio accesorio y núcleos medial y cortical posteromedial (C3) de la amígdala (Macrides, 1983; Kevetter, 1981; Raisman, 1972). Macrides (1983) menciona que las fibras eferentes del bulbo olfatorio accesorio se juntan en un fascículo compacto, que se mete dentro del cuerpo principal del tracto olfatorio lateral. Este fascículo ha sido llamado tracto olfatorio accesorio.

Algunos autores como Raisman (1972) mencionan que el bulbo olfatorio accesorio proyecta específicamente a la amígdala corticomediale. En tanto que el bulbo olfatorio principal está más relacionado con el tubérculo olfatorio y la corteza piriforme.

Sin embargo recientemente y de acuerdo a las distintas proyecciones que tienen tanto el bulbo olfatorio principal como el accesorio sobre los núcleos de la amígdala, se han designado dos tipos de amígdala: la vomeronasal y la olfatoria (Kevetter, 1981).

Se designa amígdala olfatoria a los núcleos cortical anterior (C1) y cortical posterolateral (C2) de la amígdala por que reciben proyecciones directas del bulbo olfatorio principal. En tanto que la amígdala vomeronasal es designada a los núcleos medial y posteromedial cortical (C3) de la amígdala y al núcleo del tracto olfatorio accesorio por que reciben fibras directas del bulbo olfatorio accesorio.

Ambos bulbos proyectan a la amígdala corticomedial, mas sin embargo, no mandan fibras directas a los núcleos de la amígdala basolateral, a ésta llegan en forma indirecta a través de conexiones intra-amígdalinas y de la corteza entorrinal.

## 2. Fibras Aferentes.

Las principales fibras que llegan al bulbo olfatorio principal, por medio del tracto olfatorio lateral, provienen

del núcleo del tracto olfatorio lateral (ipsilateral y contralateral), núcleo olfatorio anterior (ipsilateral y contralateral), núcleo del rafe, núcleo del locus coeruleus, corteza piriforme, núcleo amigdalino corticomedial y áreas hipotalámicas lateral, dorsal y posterior (Macrides, 1983; De Olmos, 1978).

Macrides (1983) agrega otras estructuras que proyectan fibras al bulbo olfatorio principal, como es el rudimento hipocampal ventral, corteza peduncular dorsal y el complejo de la banda diagonal-septum medial. En tanto que en los trabajos experimentales de De Olmos (1978) se reporta que el núcleo de la parte vertical y horizontal de la banda diagonal, área transitoria lateral tanto ipsilateral como contralateral, núcleo posterolateral cortical de la amígdala (C2) y CA1 del hipocampo, también proyectan sobre el bulbo olfatorio principal. Sin embargo en trabajos recientes como los de Kevetter (1981) se reporta que el núcleo C2 de la amígdala no manda fibras hasta el bulbo olfatorio principal, ya que estas sólo llegan hasta el núcleo olfatorio anterior y posiblemente de ahí se proyecten al bulbo olfatorio principal. Raisman (1972) menciona que el tubérculo olfatorio manda también fibras al bulbo olfatorio principal.

Las principales vías aferentes del bulbo olfatorio accesorio son, por un lado las que provienen de células sensoriales del órgano vomeronasal ipsilateral (Barber 1975; Raisman, 1972) y por otro las que pasan por la estria terminal, que principalmente provienen del núcleo posteromedial cortical de la amígdala (C3) tanto ipsilateral como contralateral (Raisman, 1972; Kevetter, 1981; Barber, 1975; De Olmos, 1978). En los trabajos realizados por De Olmos (1978) se reporta que el núcleo de la cama de la estria terminal y el núcleo del tracto olfatorio accesorio proyectan fibras al bulbo olfatorio accesorio. El núcleo medial de la amígdala también manda fibras que terminan en el bulbo olfatorio accesorio (Raisman, 1972; Barber, 1975).

Es importante distinguir que las fibras aferentes y eferentes del bulbo olfatorio principal, salen y llegan por medio del tracto olfatorio lateral. Mientras que las fibras aferentes del bulbo olfatorio accesorio, llegan por medio de la estria terminal y, las fibras eferentes salen por medio del tracto olfatorio lateral.

Las fibras aferentes centrifugas entran por el campo de células granulares, para terminar principalmente sobre interneuronas del bulbo olfatorio principal. como serían principalmente las células granulares, periglomerulares y

algunas células superficiales de axón corto. Mientras que las aferentes del bulbo olfatorio accesorio entran en el campo plexiforme interno (Macrides, 1983). Se puede observar que son más las fibras que recibe el bulbo olfatorio de diversos núcleos, que las que proyecta y, son más las fibras que recibe el bulbo olfatorio principal, con respecto al accesorio.

### 3. Neurotransmisores.

Entre los neurotransmisores que se encuentran en el bulbo olfatorio están la acetilcolina (ACh), noradrenalina (NE), serotonina (5-HT), dopamina (DA), substancia P, ácido glutámico, ácido gama aminobutírico (GABA) y, somatostatina, entre otros (Macrides, 1983).

El bulbo olfatorio es rico en descarboxilasa del ácido glutámico y, se ha encontrado que el GABA se encuentra selectivamente en el campo plexiforme externo. Se ha llegado a la conclusión, de que el GABA es un transmisor inhibitorio entre la sinápsis dendrodendríticas que establecen las células granulares sobre las células mitrales del bulbo olfatorio (Macrides, 1983; Ramon-Moliner, 1977). Por otro lado se ha encontrado que el ácido aspártico y el ácido glutámico contribuyen al fenómeno de excitación de las células mitrales

sobre las células granulares.

La NE y la 5-HT han sido relacionadas dentro del bulbo olfatorio a la estimulación periférica con olores. Específicamente el tubérculo olfatorio está caracterizado por tener altas concentraciones de 5-HT (Saavedra J., 1974) y de DA (Brownstein M., 1974). La NE en el bulbo olfatorio, puede estar atribuida por las proyecciones centrifugas provenientes del locus coeruleus; asimismo hay fibras 5-HT terminales que provienen del núcleo del rafe dorsal y medial. Sin embargo se han encontrado neuronas intrínsecas en el bulbo olfatorio principal que sintetizan dopamina, pero no se encuentra dopamina beta-descarboxilasa, lo cual indica que no se sintetiza NE (Macrides, 1983)

#### 4. Aspectos Conductuales.

El bulbo olfatorio juega dos papeles importantes dentro del sistema nervioso central. El primero y más conocido es su función sensorial (ver apéndice 2). La capacidad de oler diferentes olores, puede llevar al ser humano a distinguirlos, por ejemplo entre los agradables y los desagradables. Su segunda función, a partir de la primera, es motivarlo en muchas ocasiones a realizar algún acto a partir de lo que está



olviendo; por ejemplo, motivarlo a evitar algún peligro o manifestar alguna expresión como motivo de satisfacción de algún aroma. Estas son conductas más complejas que el simple hecho de oler, ya que en la primera esta involucrada una actividad motora y en la segunda una expresión emocional. Esto es debido a la gran influencia que tiene el bulbo olfatorio sobre estructuras centrales; esto es, las estructuras que forman el rinencéfalo.

Tal parece que el bulbo olfatorio, tiene una influencia moduladora sobre estructuras centrales del cerebro, o una participación en la integración de respuestas moduladas en regiones centrales; mas no significa en su totalidad, que sea responsable de la iniciación de un determinado comportamiento animal.

Sin embargo, como menciona Bernstein (1970), la lesión olfatoria puede inhibir, facilitar o no tener efecto sobre la agresión, esto depende de la especie animal y clase de comportamiento agresivo.

También se ha encontrado que la eliminación del bulbo olfatorio puede producir cambios bioquímicos importantes en diferentes regiones cerebrales. Al lesionar el bulbo olfatorio hay un decremento en el recambio de noradrenalina en el

telencéfalo y neostriado, una disminución serotoninérgica en la amígdala y una disminución general de la síntesis de serotonina en todo el cerebro (Jesberg, 1986).

#### LA AMÍGDALA.

La palabra amígdala proviene del griego "amygdale" que significa almendra. Tal definición fue asignada al conjunto de núcleos que se encuentran localizados en el polo temporal, en la terminación de la cola del núcleo caudado.

En general se han establecido dos grandes grupos nucleares del complejo amigdalino: el corticomedial y el basolateral y, cada uno compuesto de diversos núcleos.

El grupo corticomedial está integrado por los núcleos 1. medial amigdalino, 2. área amigdaló-hipocámpal, 3. cortical anterior (C1), 4. complejo periamigdalino, 5. cortical posterior que a su vez se divide en lateral (C2) y en medial (C3). algunos autores llaman al núcleo C2 como periamigdalino (Shiosaka, 1983; Kevetter, 1981) y, 6. núcleo del tracto olfatorio anterior.

El grupo basolateral está integrado por los núcleos: 1. lateral amigdalino, 2. basolateral amigdalino, 3. basomedial amigdalino y, 4. central amigdaloides.

Otros núcleos asociados al complejo amigdalino son, el núcleo de la cama del bulbo olfatorio accesorio, las islas celulares intercaladas y la porción intraamigdalina del núcleo de la cama de la estria terminal.

El volumen del complejo amigdalino ha sido medido en distintas especies. En el hombre se observa un mayor volumen en la parte corticobasal de la amígdala con respecto a su cerebro y de otras especies (Stephan, 1987). Por otro lado se ha encontrado que el complejo amigdalino es asimétrico en los dos hemisferios cerebrales: el núcleo lateral de la amígdala es más grande en el hemisferio derecho con respecto al izquierdo (Murphy, 1987).

Filogenéticamente el núcleo corticomédial es más antiguo que el basolateral. El grupo basolateral se encuentra en la parte más lateral del cuerpo amigdalino y ha sido relacionado con los sistemas neocorticales y con efectos conductuales. Mientras el grupo corticomédial, localizado en la parte más medial y cortical de la amígdala, se relaciona con fibras de estructuras olfativas y con efectos autónomos y motores (Gloor,

1955; Issacson, 1976).

El complejo amigdalino en general tiene tres tipos de células: estrelladas, piramidales y piramidales modificadas. El núcleo lateral se caracteriza particularmente en poseer varias células pequeñas que no se encuentran en ningún otro núcleo (Issacson, 1976; Shiosaka, 1983).

#### 1. Fibras aferentes.

El grupo basolateral recibe proyecciones indirectas del bulbo olfatorio a través del grupo corticomedial de la amígdala (Shiosaka, 1983), del núcleo del tracto olfatorio lateral (Ottersen, 1980; Shiosaka, 1983) y de la corteza piriforme (Cowan, 1965). Los núcleos C1 y C2 del grupo corticomedial de la amígdala, a través del tracto olfatorio lateral, recibe fibras del bulbo olfatorio principal; en tanto que el núcleo C3 y medial de la amígdala, recibe fibras del bulbo olfatorio accesorio. Es por esto que se puede considerar que todos los núcleos de la amígdala están incluidos como parte principal de las proyecciones olfatorias centrales; a excepción del núcleo central que no recibe dichas proyecciones (Cowan, 1965). El grupo basolateral de la amígdala también recibe proyecciones del globus pallidus y del núcleo supramamilar (Shiosaka, 1983).

Los núcleos central y medial de la amígdala reciben proyecciones de la sustancia nigra, área tegmental ventral, núcleo peripeduncular, sustancia gris periacueductual, núcleo del raquí, el locus coeruleus, núcleo del tracto solitario y la formación reticular mesencefálica y rombencefálica (Shiosaka, 1983). Se ha encontrado que algunos núcleos hipotalámicos y la parte horizontal del núcleo de la banda diagonal de Broca proyectan, por medio de la estria terminal y la banda diagonal, al núcleo central (Shiosaka, 1983; Mc Donald, 1988; Cowan, 1965; Ottersen, 1982). Así mismo también el área prelímbica proyecta a dicho núcleo.

El núcleo central se caracteriza principalmente por recibir fibras ascendentes provenientes del bulbo raquídeo, del puente y del mesencéfalo (Ottersen, 1981).

Por otro lado el globus pallidus y el área infralímbica proyectan al núcleo lateral (Shiosaka, 1983; Ottersen, 1982).

El núcleo premamilar ventral, el núcleo ventromedial del hipotálamo, el núcleo arcuato, el núcleo periacueductual, el núcleo del raquí dorsal, el núcleo central superior y el núcleo dorsal del lemnisco lateral, proyectan al núcleo medial amigdalino (Shiosaka, 1983). Ottersen (1982) reporta que la parte horizontal de la banda diagonal de Broca y el núcleo de

la cama de la estria terminal proyectan fibras que terminan en el núcleo medial amigdalino. El núcleo CA1 y el prosubiculum del hipocampo proyectan también a dicho núcleo (Saunders, 1988a).

El núcleo cortical de la amígdala recibe proyecciones principalmente del hipocampo, específicamente del campo CA1 y del prosubiculum (Saunders, 1988a), además de recibir proyecciones de la parte horizontal de la banda diagonal de Broca (Shiosaka, 1983).

## 2. Fibras eferentes.

El mayor contingente de fibras eferentes del complejo amigdalino, lo constituye la estria terminal, que se origina en su mayoría en la porción corticomédial de la amígdala y en menor número de la región basolateral, cursa por el asta temporal y cuerpo del ventrículo lateral contigua al núcleo caudado, hasta llegar a la comisura anterior donde algunas fibras se separan. La mayor parte de las fibras terminan en el núcleo de la cama de la estria terminal y en los núcleos hipotalámicos ventromedial y preamilar (Kretter, 1978; Rao, 1987; Gloor, 1955; Shiosaka, 1983).

La estria terminal en su recorrido se divide en ventral, dorsal y comisural. El componente dorsal envía fibras al núcleo de la cama de la estria terminal, área preóptica-hipotalámica, núcleo laterobasal septal, parte posterior del núcleo septal acumbens, tubérculo olfatorio, parte posterior y medial del núcleo olfatorio lateral y bulbo olfatorio accesorio.

El componente ventral proyecta fibras al núcleo de la cama de la estria terminal, área preóptica-hipotalámica medial, núcleo preamilar y en el hipotálamo ventromedial. En tanto que el componente comisural, después de cruzar la línea media en la comisura anterior termina en el núcleo de la cama de la estria terminal, tubérculo olfatorio, corteza prepiriforme y núcleo amigdalino lateral. La característica principal del componente comisural de la estria terminal, es conectar el complejo amigdalino de ambos hemisferios (De Olmos, 1972).

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

El grupo basolateral de los núcleos amigdalinos, proyecta específicamente a la sustancia inominada, globus

pálidos ventral, parte horizontal de la banda diagonal, núcleo intersticial del asta anterior, núcleo de la cama de la estria terminal, núcleo accumbens, putamen ventral, tubérculo olfatorio, hipotálamo y núcleo premamilar (Rao, 1987; Krettek, 1978; Gloor, 1955; Shiosaka, 1983). La corteza entorrinal también recibe proyecciones del grupo basolateral de la amígdala (Insausti, 1978; Saunders, 1988).

La corteza entorrinal, el núcleo premamilar y el núcleo de la cama de la estria terminal, reciben fibras del núcleo cortical de la amígdala. En tanto que el núcleo medial de la amígdala proyecta al hipotálamo, núcleo premamilar, tubérculo olfatorio y núcleo de la cama de la estria terminal (Shiosaka, 1983; Krettek, 1978). El núcleo cortical posterolateral (C2) de la amígdala proyecta fibras al tubérculo olfatorio, núcleo olfatorio anterior y corteza entorrinal. En tanto que el núcleo cortical posteromedial (C3) proyecta al núcleo de la cama de la estria terminal, núcleo del tracto olfatorio anterior y al bulbo olfatorio accesorio (Kevetter, 1981).

Las fibras que viajan hacia el tallo cerebral, nacen principalmente del núcleo central y terminan en la sustancia nigra, área tegmental lateral y ventral, núcleo solitario, formación reticular mesencefálica, sustancia gris periacueductual y locus coeruleus (Shiosaka, 1983). Otra



estructura importante de la cual llegan fibras a la amígdala, es del hipocampo.

#### 4. Conexiones intramigdalinas.

El núcleo basolateral envía fibras al núcleo central, al núcleo del tracto olfatorio lateral y al propio núcleo basolateral. El núcleo basomedial proyecta al núcleo medial, área amígdalo-hipocámpal y corteza periamigdalino. En tanto que la corteza endopiriforme proyecta al núcleo medial, núcleo amígdalo-hipocámpal y cortical posterior. Los núcleos basomedial, central y periamigdalino reciben fibras del núcleo lateral. Existe una conexión recíproca entre el núcleo C3 y el núcleo medial. En tanto que el núcleo C2 proyecta al núcleo C3 y medial. Finalmente el núcleo C1 proyecta al núcleo C2, C3 y medial (Kavetter, 1981).

#### 5. Neurotransmisores.

El complejo amigdalino es rico en neuropéptidos tales como la somatostatina, sustancia P, neurotesina, encefalina y oxitocina, entre otros. También se encuentran fibras terminales peptidérgicas originadas posiblemente del hipotálamo

y tallo cerebral.

La amígdala tiene fibras aferentes catecolaminérgicas que terminan principalmente en el núcleo central (Shiosaka, 1983; Jacobowitz, 1974); sin embargo contiene bajas concentraciones de neuronas catecolaminérgicas.

Concentraciones bajas de dopamina han sido encontradas en el núcleo corticomedial y, las más altas en los núcleos central y lateral. En tanto que concentraciones intermedias se encuentran en el núcleo anterior y basolateral (Ben-Ari, 1975; Brownstein, 1974). En general dentro de la amígdala, se encuentran niveles bajos de noradrenalina, los niveles más altos se localizan en el núcleo lateral, central y núcleo del tracto olfatorio lateral. Las principales terminales noradrenérgicas en la amígdala provienen del locus coeruleus, en tanto que las dopaminérgicas parecen originarse en la sustancia nigra.

El complejo amigdalino contiene niveles altos de serotonina distribuidos en todos sus núcleos. El núcleo con más alta concentración de serotonina es el núcleo lateral y basal posterior. Asimismo, el cuerpo amigdalino contiene alta densidad de terminales serotoninérgicas, principalmente en los núcleos basal, lateral y medial. Varias terminales

serotoninérgicas en la amígdala se originan en el núcleo del rafe dorsal (Shiosaka, 1983; Saavedra, 1974).

En cuanto a otros neurotransmisores, se ha reportado terminales GABAérgicas en la amígdala, principalmente en el núcleo medial; y fibras amígdalofugales GABAérgicas que terminan en el núcleo de la cama de la estria terminal. También ha sido asociada la acetilcolina, al núcleo lateral y basal de la amígdala.

#### 6. Aspectos conductuales.

El complejo amígdalino ha sido asociado en animales como una estructura principal para producir un contacto con el medio ambiente, así como en la regulación del comportamiento reproductivo y emocional. Para estos dos últimos ha sido posible suponer que el mecanismo olfatorio juega un papel dominante, al menos en muchos mamíferos (Cowan, 1965).

Asimismo, se ha postulado la hipótesis de que la amígdala está primordialmente involucrada en la actividad de supresión de la conducta motivada (Goddard, 1964).

Ha habido algunas contradicciones en cuanto a los resultados obtenidos al estimular y lesionar la amígdala. Sin embargo, el comportamiento general producido por alguna lesión o estimulación dependerá de la región dañada. Además los efectos van de acuerdo a la naturaleza del animal.

En cuanto a otras modalidades, se ha encontrado que la estimulación de la amígdala produce efectos sobre la actividad autónoma, esto indica que hay una fuerte relación entre el complejo amigdalino y el sistema nervioso autónomo. En tanto que Turner, Mishkin y Knapp (1980) sugieren que la influencia sensorial sobre el sistema emocional, está mediada por la amígdala; puesto que ellos encontraron que cada área de asociación sensorial, manda selectivamente fibras aferentes a la amígdala. Por otro lado, el aprendizaje y la memoria no parecen ser alterados significativamente por lesiones de la amígdala.

El complejo amigdalino, también juega un papel importante en la interacción de las áreas cerebrales esenciales para el mantenimiento de una conducta social normal entre primates como son: la corteza orbitofrontal posteromedial y el lóbulo anterior temporal.

Se ha concluido que la amígdala puede actuar como un regulador o modulador del hipotálamo y de otras estructuras límbicas, ganglios basales y sistema neocortical. Asimismo, la amígdala parece estar específicamente influyendo el inicio y continuidad de actos de comportamiento (Issacson, 1982).

#### EL AREA SEPTAL

El área septal es una región constituida por pequeños núcleos localizados, en los mamíferos no primates, por debajo de la porción anterior del cuerpo calloso y por delante del hipotálamo rudimentario; mientras que en los primates se localiza por delante de la comisura anterior de la base del cerebro.

El área septal ha sido dividida en los siguientes núcleos: el núcleo lateral, el cual se divide en región dorsal, intermedia y ventral. El núcleo medial, el cual está unido con el área paraolfatoria y, es una extensión del tubérculo olfatorio; esta división medial incluye el núcleo dorsomedial y el núcleo ventral de la banda diagonal. El núcleo posterior, que se divide en núcleo septofimbrial y triangular. Finalmente la división ventral, que corresponde al núcleo de la cama de la estria terminal.

Otro núcleo que ha sido incluido en el área septal es el núcleo acumbens, puesto que ha sido funcionalmente más relacionado con los núcleos septales que con la región del neostriado, al cual pertenece. El núcleo de la banda diagonal de Broca, también ha sido incluido dentro del área septal.

La citoarquitectura del área septal de la rata es bastante homogénea, es común encontrar células de un tamaño mediano; solo el núcleo septal medial se caracteriza de células gigantes.

#### 1. Fibras aferentes.

En términos generales las conexiones aferentes septales, se dividen en telencefálicas y diencefálica. Las fibras aferentes telencefálica entran al septum por su polo rostral, provenientes principalmente del hipocampo a través de fórnix precomisural. Todos los núcleos, a excepción del núcleo de la cama de la estria terminal reciben proyecciones desde el área hipocámpal. En tanto que el núcleo de la cama de la estria terminal recibe fibras provenientes del complejo amigdalino.

La parte anterior del campo CA1 del hipocampo proyecta a la parte medial del septofimbrial, núcleo septal triangular y

núcleo medial del septum. Mientras que la parte posterior del campo CA1 del hipocampo manda fibras a todo el núcleo septofimbrial, núcleo medial, parte vertical de la banda diagonal y parte medioventral del núcleo lateral. Raisman (1966) reportó que las fibras del campo CA3 y CA4 terminan en la parte lateral del núcleo septobimbrial, parte horizontal del núcleo de la banda diagonal y parte lateral y dorsal del núcleo lateral. Freeman y Patel (1968) estimularon el hipocampo dorsal y registraron al septum, encontrando seis componentes en el registro, lo cual sugirió seis rutas diferentes hacia el septum.

Otro grupo de fibras aferentes telencefálicas, lo constituyen la amígdala, corteza piriforme y tubérculo olfatorio. El núcleo de la cama de la estría terminal y el núcleo de la banda diagonal reciben fibras del complejo amigdalino. Mientras que la estría terminal en su parte supracomisural, proveniente de la amígdala, manda fibras al núcleo laterobasal septal (De Olmos, 1972). Krettek (1978) ha especificado que son el núcleo cortical posterior de la amígdala y el área amigdalina hipocampal los que mandan fibras al núcleo lateral septal. Por otro lado el grupo basolateral de la amígdala manda fibras a la parte horizontal del núcleo de la banda diagonal.

Las fibras que llegan al área septal procedentes del bulbo olfatorio, nacen por un lado en el tubérculo olfatorio (Raisman, 1966) y por otro, corren por la estria olfatoria medial junto con la banda diagonal de Broca y, terminan principalmente en el área paraolfatoria (Cruz, 1984).

Las fibras aferentes diencefálicas que llegan al septum, por medio del haz medial del cerebro anterior, nacen principalmente en el nivel caudal del hipotálamo y terminan en la parte horizontal de la banda diagonal y en el núcleo septal medial (Issacson, 1976; Raisman, 1966; Swason, 1979).

El núcleo acumbens, el cual muchas veces es considerado parte del área septal, recibe fibras desde el hipocampo, amígdala, corteza cingulada y desde los mismos núcleos septales (Ito, 1974; Meibach, 1977).

El locus coeruleus del tallo cerebral manda fibras ascendentes que terminan en el área septal, por medio de la vía del fascículo prosencefálico medio (Swason, 1979). Se ha reportado que el área septal está interconectada con el tálamo medio, núcleo intralaminar del tálamo y núcleo anteromedial del tálamo (Issacson, 1976). Powell y Holle (1967) mencionan que la habénula está interconectada por medio de la estria medular con el área septal.



## 2. Fibras eferentes.

La división lateral del área septal tiene tres principales vías eferentes. Por un lado, proyecta al complejo septal-banda diagonal. Por otro lado, en su parte ventral e intermedia, proyecta por medio del fascículo medial del cerebro anterior, al área preóptica, área hipotalámica anterior y lateral, núcleos dorsomedial y mamilar del hipotálamo y área tegmental ventral del mesencéfalo. Finalmente por medio de la estria medular proyecta al núcleo paratenial del tálamo, núcleo habenular medial y lateral, y núcleo paraventricular (Swason, 1979; Raisman, 1966).

El complejo formado por el núcleo medial y banda diagonal, a través del fascículo medial del cerebro anterior, mandan fibras eferentes al área preóptica lateral y medial, hipotálamo lateral y complejo mamilar (Swason, 1979). Raisman (1966) menciona que las proyecciones que realiza el área septal por medio del fascículo medial del cerebro anterior, constituyen el primer componente de proyección diencefálica, en tanto que el segundo componente lo constituyen las proyecciones a la habénula por medio de la estria medular.

El mayor grupo de fibras eferentes telencefálicas, consiste en fibras que van desde el núcleo medial septal y

núcleo de la banda diagonal a los campos CA3 y CA4 del hipocampo y al giro dentado, a través del fórnix y del cíngulo (Raisman, 1966). Se ha considerado al hipocampo como la estructura con mayor número de conexiones con el septum. En tanto que el núcleo medial septal es considerado como el núcleo con mayor número de conexiones con el hipotálamo.

El bulbo olfatorio igualmente recibe proyecciones del septum a través del tubérculo olfatorio; estas fibras se conocen desde los trabajos de Ramon y Cajal (1911) quien describió un grupo de fibras ventrales del septum que se extienden directamente a la base del cerebro, específicamente en la región del tubérculo olfatorio. Otra región de proyección del septum es el tálamo; se ha descrito que los núcleos intralaminares, medial y anteroventral reciben proyecciones desde el área septal (Issacson, 1976). Así mismo se ha reportado que los núcleos mediodorsal y medioventral del tálamo también reciben fibras eferentes del septum.

Otras proyecciones desde el área septal hacia diversas regiones cerebrales lo constituyen los siguientes núcleos: el núcleo septal medial proyecta al área tegmental, al rafé mesencefálico y al núcleo parataenial del tálamo. En tanto que el núcleo de la banda diagonal proyecta a la corteza límbica anterior. El área septal posterior proyecta al núcleo

habenular lateral y al núcleo interpeduncular. El núcleo de la cama de la estria terminal proyecta por medio del fascículo medio del cerebro anterior a la sustancia incrimada, núcleo acumbens, algunos núcleos hipotalámicos, área preóptica, campo tegmental ventral, núcleo del raqué dorsal y medial, núcleo del 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 área amigdalohipocampal (Swason, 1979).

A partir de las conexiones aferentes y eferentes septales se observa que esta área es una masa celular localizada en un punto de unión de sistema de fibras, conectando partes rinencefálica del hemisferio cerebral y el diencefalo.

### 3. Neurotransmisores.

El área septal contiene serotonina, pero sus niveles no son tan altos como los contenidos en el complejo amigdalino. Los núcleos con alta concentración de serotonina son los núcleos septal lateral y septal triangular y, el que menor cantidad de serotonina contiene, es el núcleo septal fimbrial. Los niveles de dopamina y noradrenalina en el área septal no

son considerablemente altos; el núcleo septal triangular contiene la mayor cantidad de noradrenalina igual que el núcleo septal lateral y, el núcleo con menor cantidad, es el núcleo septal intermedio. En tanto que las mas altas concentraciones de dopamina se localizan en los núcleos lateral, dorsomedial y la parte intermedia del núcleo dorsal septal; el resto de núcleos contienen baja concentración de dopamina. En el septum hay más dopamina que noradrenalina (Brownstein, 1974; Saavedra, 1974).

Sin embargo, aunque el área septal no contiene altos niveles de neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas, si se ha descrito que es un punto de convergencia de terminales noradrenérgicas del locus coeruleus, serotoninérgicas de los núcleos del rafe y dopaminérgicas del área tegmental ventral.

Los sistemas de proyección noradrenérgica a los núcleos septales están ampliamente difundidos en la mayoría de los núcleos septales. En tanto que las proyecciones dopaminérgicas se limitan exclusivamente a la porción del núcleo septal lateral (Lindvall, 1975; Lindvall y Bjorklund, 1983). Otras inervaciones de dopamina han sido encontradas en el núcleo acumbens y núcleo intersticial de la estria terminal.

La distribución de fibras serotoninérgicas en los núcleos septales se localizan principalmente en la banda diagonal y en la parte lateral del septum lateral (Köhler, 1982).

La distribución de neuronas peptidérgicas también han sido asociadas al área septal. En trabajos realizados por Ghatei (1984) y Hokfelt (1982) se ha reportado una concentración especialmente elevada de péptidos en los núcleos septales, hipotálamo y complejo amigdalino. Especialmente en los núcleos septales se presenta una concentración relativamente alta de neurotensina, sustancia P y colecistoquinina. En tanto que fibras aferentes peptidérgicas que contienen encefalina, vasopresina y colecistoquinina han sido asociadas también con el área septal.

#### 4. Aspectos conductuales.

El conocimiento de las funciones conductuales de las estructuras cerebrales ha sido en su mayoría por la estimulación y/o lesión de estas. Así fué como Olds y Milner (1954-1962) encontraron que al estimular eléctricamente el área septal, se producía una respuesta gratificante en el animal. Olds y Milner (1954) implantaron electrodos en diversas

regiones del cerebro de rata, éstas al accionar una palanca, podían recibir una estimulación a base de una corriente eléctrica es decir, podían autoestimularse. Olds y Milner (1954) encontraron que en algunas áreas la frecuencia de autoestimulación era alta, lo cual indicaba que eran centros de gratificación o "centros de placer". En otras áreas la autoestimulación era evitada, indicando una respuesta aversiva; le llamaron a esta área "zona de castigo". En tanto otras áreas, no se producían ninguna de las respuestas anteriores, por lo cual se consideraron "zonas neutras".

Sin embargo posteriormente otros autores han encontrado otros centros de placer, estos son: corteza límbica, neocorteza, ganglios basales, hipocampo, cuerpo amigdalino, algunas regiones talámicas e hipotalámicas. En tanto que los centros de castigo se han localizado en el tegmento mesencefálico, algunas zonas talámicas y sustancia gris central del mesencéfalo. Dentro del área septal, Garder y Malmö (1969) encontraron que la región ventromedial produce reacciones aversivas con la estimulación eléctrica; mientras que las regiones dorsal y lateral producen efectos de placer o reforzamiento.

Hay algunos trabajos que indican que la lesión septal reduce la actividad locomotora. Por ejemplo en los trabajos de

Kaada de 1951, se reporta que la estimulación del área septal produce efectos inhibitorios sobre el sistema nervioso autónomo en animales anestesiados. Estos datos han sido explicados en términos de que la lesión septal produce un decremento de acetilcolina en la corteza y en el hipocampo. (Issacson, 1982).

También se ha encontrado un incremento en el consumo de agua con lesión septal. Otras funciones en las que participa el área septal son, control de presión sanguínea, respiración, antipirexis endógena, así como en la regulación de respuestas neuroendócrinas, por ejemplo liberación de ACTH.

#### HIPOCAMPO.

La región del hipocampo debe su nombre a su semejanza con un caballo de mar. El hipocampo se localiza en la porción del piso y la pared medial de la prolongación temporal del ventrículo lateral. En particular en los roedores, se localiza sobre el borde posteriomedial del hemisferio, donde se extiende desde la parte ventrolateral del área amigdalina (Walaas, 1983).

El giro dentado, el asta de Ammon y el subículo, son los principales componentes que conforman la formación hipocámpal. También se ha incluido dentro del hipocampo a la corteza entorinal. El giro dentado y el asta de Ammon poseen una corteza trilaminar, en tanto que el subículo constituye una zona transicional de seis capas.

Lorente de Nó en 1934, dividió el propio hipocampo o asta de Ammon en cuatro regiones denominadas: CA1, CA2, CA3 Y CA4, (ref. en Lopes de Silva, 1978). A su vez estos campos están subdivididos en las siguientes regiones: el alveus, que es una capa delgada de sustancia blanca que se localiza en la superficie ventricular del hipocampo. El estrato oriens, formado de células de canasta y cuerpos celulares cuyo axones viajan a estratos profundos. El estrato piramidal, el cual está constituido de células piramidales cuyas dendritas basales se distribuyen horizontalmente por el estrato oriens, mientras que las dendritas apicales se ramifican en el estrato radiado y molecular, y finalmente los axones de estas células piramidales, cursan por el estrato oriens y alveus, para llegar hasta la fimbria y de ahí pasan a formar el fórnix. El estrato radial, es donde se localiza la arborización de las dendritas apicales de las células piramidales. Finalmente, el estrato lacunoso molecular está caracterizado de ramificaciones terminales de dendritas apicales de células piramidales, de



interneuronas y fibras que llegan al hipocampo.

En tanto que el complejo subicular también se divide en regiones. El prosubiculo, se situa inmediatamente adyacente al campo CA1; el parasubiculo está situado en la región inmediata adyacente a la corteza entorrinal; el presubiculo, es continuo con el parasubiculo; y finalmente el subiculo, que es la región entre el presubiculo y el prosubiculo (Maibach, 1977). Al mismo tiempo el complejo subicular se divide en tres láminas: molecular, de células piramidales y de células multiformes.

Asimismo, el giro dentado está formado por una capa molecular, una capa de células granulares, la cual manda axones al asta de Ammon y se ponen en relación con células piramidales para formar fibras musgosas y, finalmente una capa polimórfica.

No obstante que hay otras tantas subdivisiones del hipocampo de acuerdo a cada autor, así por ejemplo Blackstad (1956) distinguió como principales regiones del hipocampo: la región superior (que corresponde al campo CA1), la región inferior (que corresponde al campo CA3) y el área dentada. A su vez lo dividió, en sentido caudal, en región subicular, área rostroplenial y corteza entorrinal (Walaas, 1983).

De acuerdo a su organización intrínseca se ha observado que el hipocampo esta organizado en segmentos o láminas paralelas que siguen un sentido posteroanterior, las cuales se inician en corteza entorrinal. Ha sido demostrado que cada lámina realiza en su trayecto un camino perforante, dando origen a un área separada de la corteza entorrinal; estas láminas no funcionan como unidades aisladas. Así por ejemplo cuando se estimula la entrada entorrinal, se activan las fibras musgosas, estas a su vez accionan sobre colaterales axónicas provenientes de CA2, las cuales a su vez llegan hasta la fimbria y al fórnix y por la tanto a estructuras extrínsecas del hipocampo.

Por otro lado, podemos observar desde la cara superficial del hipocampo el giro dentado, que es un crecimiento continuo del tejido de la corteza que compone al hipocampo. Mientras que el surco del hipocampo se encuentra formado entre el propio giro del hipocampo y el giro dentado. El surco fimbriodentado se encuentra entre el giro dentado y la fimbria. En tanto que las fibras que cursan del hipocampo hasta su borde medial se reúnen para formar la fimbria. Y en su parte rostral, la circunvolución del hipocampo forma un pliegue, el uncus, que se incurva caudalmente.

Las fimbrias (una de cada hipocampo) se dirigen hacia atrás y arriba ensanchándose, para formar las columnas posteriores del fórnix que se aproximan una con otra para converger bajo el cuerpo calloso, formando así el cuerpo del fórnix. Cuando convergen las columnas del fórnix, forman una unión formada por fibras que pasan transversalmente de una columna a otra, constituyendo así la comisura hipocámpica o salterio. A nivel del tálamo anterior, el cuerpo del fórnix se separa nuevamente en haces longitudinales formando las columnas anteriores del fórnix, que limitarán ahora con la comisura anterior. Cada columna anterior se va a dividir en un componente precomisural, el cual se distribuye en áreas septales y región preóptica y, un componente poscomisural, que llevará fibras a áreas hipotalámicas anteriores, tálamo anterior y región mamilar.

Una característica principal de la región hipocampal es su actividad eléctrica o EEG hipocampal, el cual es característico de una frecuencia de 4-7 c/seg o ritmo theta; esta ha sido llamado también actividad lenta rítmica. El ritmo theta hipocampal ha sido registrado en roedores, conejos, gatos, en el humano, etc.

## 1. Fibras eferentes.

Las fibras eferentes de la formación hipocampal, corren por el fórnix y principalmente llegan a áreas septales, regiones hipotalámicas y talámicas. El fórnix principalmente está constituido de los axones de células del estrato piramidal y algunas del estrato polimorfo, las cuales atraviesan el alveus, para llegar a la fimbria. Aunque también se han incluido axones provenientes del subículo que van a conformar parte del fórnix. Sin embargo Meihach (1970) menciona que las fibras que proyectan al hipotálamo y la mayoría de fibras que proyectan al septum nacen en la corteza subicular y no de células piramidales.

El hipocampo en general proyecta al diencefalo por medio de dos rutas: un via directa dentro del fórnix postcomisural y una via indirecta, la cual consiste de fibras precomisurales, que terminan en el área septal. Las fibras directas en el fórnix postcomisural terminan en el hipotálamo, cuerpo mamilar, cerebro-medial rostral y en el núcleo talámico anterior. Las fibras indirectas solo proyectan al hipotálamo a través del núcleo septofimbrial y al núcleo habenular medial (Raisman, 1966).

Especialmente el fórnix precomisural se origina en CA1-CA3 y del subículo. El campo CA3 y CA2 proyectan bilateralmente al complejo septal lateral, en tanto que el campo CA1 lo hace unilateralmente, terminando específicamente en el núcleo septofimbrial, núcleo septal triangular y parte dorsomedial del complejo lateral; además de proyectar al núcleo accumbens y al núcleo de la banda diagonal (Swanson, 1977; Meibach, 1977, Waalas, 1983). Mientras que que el campo CA4 y el giro dentado no realizan proyecciones a regiones subcorticales (Swanson, 1977).

El subículo proyecta también al complejo septal lateral ipsilateral; especialmente la parte ventral del subículo proyecta al núcleo ventromedial del hipotálamo, al núcleo de la cama de la estria terminal, núcleo accumbens, núcleo olfatorio anterior, tectia tecta y área infralímbica; en tanto que la parte dorsal del subículo proyecta al complejo mamilar. La región pre y parasubicular proyectan al núcleo talámico anterior, lateral y al complejo mamilar, este último comprende la mayor parte de columnas descendentes del fórnix. Finalmente el prosubiculo manda fibras al núcleo talámico lateral.

Raisman (1966a) menciona además, que el subículo tiene una proyección a través de la fimbria y del tracto cortico-hipotalámico, el cual nace en el subículo ventral, al

núcleo supraquiasmático del hipotálamo.

En tanto que el fórnix postcomisural proveniente principalmente de CA2 y del complejo subicular, se va a dirigir al núcleo talámico anterior, al núcleo mamilar medial y lateral y al hipotálamo rostral (Raisman, 1966a).

## 2. Fibras aferentes.

La entrada principal al hipocampo es la por la vía del camino perforante localizada en la corteza entorrinal, esta vía perfora el subículo y el presubículo para llegar a la profundidad del estrato lacunoso-molecular de CA3 y al área dentada. Otra entrada al hipocampo es por medio del cíngulo. Se ha observado que las entradas al hipocampo son especialmente excitatorias (Lopes da Silva, 1978; Walaas, 1983). Se ha reportado también que hay fibras que llegan al hipocampo por medio del fórnix y la fimbria (Lopes da Silva, 1978).

Las principales fibras aferentes al hipocampo nacen en el núcleo medial y lateral del septum. El núcleo medial proyecta al hilus del área dentada, mientras que el núcleo lateral lo hace al hipocampo ventral. Milner y Amaral (1984)

distiguieron tres rutas de proyección septohipocampal: la primera es la fimbria, la cual parece abastecer de fibras a toda la extensión rostrocaudale del hipocampo y el giro dentado; la segunda lo compone el fórnix dorsal que lleva fibras a los núcleos rostrales del subículo, a la porción superior del hipocampo y al giro dentado. Finalmente la estrias subcallosa que conduce fibras al subículo y giro dentado.

Otras estructuras subcorticales que proyectan a la región hipocampal son el núcleo anterior del tálamo, núcleo anterior y lateral del hipotálamo, cuerpo mamilar y, banda diagonal. Las fibras ascendentes desde el tallo cerebral que proyectan al hipocampo se originan del rafé dorsal, parte rostral del locus coeruleus y núcleo central del tegmento superior (Lopes da Silva, 1978; Walaas, 1983).

Es importante mencionar que al área entorrinal llegan fibras de la porción ventral del lóbulo temporal, de la corteza prepiriforme y de la porción caudoventral del lóbulo frontal. Estas áreas corticales están conectadas a su vez con modalidades sensoriales. Es por esto que el área entorrinal es un sitio multisináptico cortico-cortical de modalidades sensoriales que a su vez está estrechamente relacionado con el hipocampo. Para algunos autores, como Yocota et al (1970) ha

sido interesante estudiar la modalidad olfatoria a través del bulbo olfatorio. Los impulsos olfatorios alcanzan el hipocampo por la vía del camino perforante, el cual proyecta a la porción distal de dendritas apicales de CA1, CA2, CA3 y al campo molecular del giro dentado. Estos mismo autores encontraron que la respuesta a la estimulación del bulbo olfatorio, en la región intracelular del hipocampo (CA1 y CA3), produce exclusivamente potenciales posinápticos excitatorios con una variación en amplitud, incremento del tiempo y duración; en contraste, al estimular el septum, se pueden encontrar potenciales postsinápticos excitatorios, inhibitorios y una descarga con espigas, dentro de la región intracelular del hipocampo.

Por otro lado Hebets (1977) encontró que una estimulación de la corteza prepiriforme muestra una inhibición secundaria causada, probablemente, por circuitos inhibitorios locales. Por lo cual se ha propuesto que la región hipocámpal tiene una entrada excitatoria y un mecanismo inhibitorio local.

### 3. Neurotransmisores.

Los principales neurotransmisores que se presentan en el hipocampo son la acetilcolina (ACh), noradrenalina (NE) y la



dopamina (DA), siguiendo la serotonina e histamina. Entre los aminoácidos se puede localizar el GABA, L-glutamato y L-aspartico.

Se ha encontrado una importante vía colinérgica que termina en el hipocampo y que nace en células de la parte anterior de la banda diagonal y con un componente menor desde el núcleo septomedial (Waalas, 1983; Issacson, 1982). Estas fibras cursan a través de la fimbria y el fórnix superior y entran en la formación hipocámpal por vía del alveus. Dodar J. (1975) reportó que la liberación de ACh de fibras septohipocámpal se incrementa por la estimulación del hipocampo. Por otro lado, no se han encontrado o son mínimos los circuitos intrínsecos colinérgicos.

La región del hipocampo no contiene neuronas catecolaminérgicas intrínsecas, pero sí contiene neuronas intrínsecas gabaérgicas.

El aporte catecolaminérgico al hipocampo se realiza a través del sistema dopaminérgico que nace en células mesencefálicas localizadas en la parte compacta de la sustancia nigra y en la parte adyacente del área tegmental ventral. En tanto que se ha encontrado fibras noradrenérgicas que terminan en el hilus, estrato radiado de CA3 y en el estrato molecular

de CA1, las cuales nacen principalmente del locus coeruleus. Las fibras catecolaminérgicas entran a través de fibras dorsales, por la fimbria y el fórnix superior y, a través de fibras ventrales, que penetran por la amígdala. En general, las terminales catecolaminérgicas sobre el hipocampo son pocas. (Walaas, 1983; Issacson, 1982)

La distribución de serotonina en el hipocampo, se hace a través de fibras que nacen del rafé medial que entran por la fimbria, ya que no hay un sistema serotoninérgico intrínseco. Se ha reportado que la entrada serotoninérgica tiende a desincronizar el hipocampo.

Entre los péptidos presentes en la región hipocampal se encuentran la somatostatina, encefalina y el polipéptido intestinal vasoactivo entre otros (Walaas, 1983).

#### 4. Aspectos conductuales.

La lesión en la formación hipocampal en humanos, se ha asociado con un déficit en la memoria, por lo cual se ha atribuido al hipocampo como una región esencial para el establecimiento de la memoria reciente. Una lesión en el

hipocampo de animales experimentales suele asociarse a un incremento en la actividad motora. Asimismo, estos animales se muestran menos distraídos y desarrollan un buen reflejo de orientación, aunque sin embargo reflejan una disfunción en la estimación de lugar y tiempo (Issacson, 1982; Waalas, 1983). Otras conductas que aparecen al lesionar el hipocampo, es al presencia de una disminución en la agresión y miedo.

Los estudios de Vanderwolf (ref. en Lopes de Silva, 1978) han reportado que el ritmo theta hipocampal esta asociado con la conducta motora gruesa (como es el caminar), en tanto que la desincronización del EEG hipocampal está asociado con conducta fina (como es el parpadeo). En términos neurofisiológicos, este hallazgo ha permitido concluir que la conducta motora y la entrada sensorial, pueden estar reflejadas por el grado de actividad neuronal de las estructuras del tallo cerebral, la cual influye al hipocampo a través de fibras ascendentes (ref. en Lopes da Silva, 1978).

Por otro lado, el sistema colinérgico juega un papel importante en la regulación del hipocampo, ya que varios cambios conductuales similares al incremento de la actividad motora por el daño en el hipocampo, ocurre también después de una administración de fármacos antagonistas colinérgicos.

En general se puede concluir que la lesión o estimulación en el hipocampo produce principalmente alteraciones en el sistema nervioso autónomo. Por lo tanto la formación hipocámpal parece estar menos asociada con alteraciones emocionales y de ánimo que la amígdala y el séptum; pero está más relacionada con la evaluación y respuestas a eventos del medio ambiente. Además, se ha reportado que el hipocampo puede actuar como neuromodulador de actividades dentro de varias regiones cerebrales (Issacson, 1982).

## JUSTIFICACION E HIPOTESIS

En las principales estructuras rinencefálicas, que están relacionadas entre sí funcional y anatómicamente, se han encontrado efectos específicos por la administración de drogas antidepresivas. Así, en una serie de trabajos realizados en el laboratorio del doctor C.M. Contreras en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, se ha reportado que la administración de un antidepresivo tricíclico, la clorimipramina, produce un incremento en la frecuencia de disparo de las neuronas del área septal de la rata y, un mayor aumento en el núcleo laterodorsal septal, cuando el tratamiento es de administración crónica.

La administración de drogas antidepresivas en la clínica muestran resultados terapéuticos después de dos semanas de tratamiento: esto se correlaciona con el efecto máximo del incremento de la frecuencia de descarga de las neuronas del área septal observado a las dos semanas bajo tratamiento crónico de clorimipramina (Alcalá, 1985).

Otras terapias antidepresivas no farmacológicas, como la privación de sueño durante 24 horas o la aplicación de un electrochoque durante uno o dos días, también incrementan la

frecuencia de descarga de los núcleos septales. Esto indica que el incremento de disparo de las neuronas del área septal es común a tres terapias antidepresivas: una farmacológica y dos no farmacológicas, sin embargo muestran diferencias en cuanto a la latencia de aparición del efecto máximo (Marván, 1987).

Se han administrado otros tratamientos farmacológicos y combinaciones entre terapias antidepresivas. De la comparación entre la administración aguda de un antidepresivo tricíclico: clorimipramina; de un antidepresivo atípico: trazodona; de un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAO): hidrazina; de un electrochoque y de 24 hrs de privación de sueño, se puede observar que en general, estos tratamientos producen un incremento en la descarga neuronal del área septal de la rata. Sin embargo, la administración de un electrochoque y el tratamiento agudo de la trazodona en particular, son los que producen un mayor aumento en dicho fenómeno. En tanto que la combinación de dos tratamientos en forma secuenciada no producen una potenciación, ya que sólo se mantiene el efecto del primer tratamiento (Gicalá, 1988).

Los resultados del efecto de drogas antidepresivas sobre el área septal, han sido obtenidos en animales de laboratorio anestesiados con uretano (etilcarbamida). No

obsatante que se ha reportado que el anestésico (etilcarbamida) no afecta de manera significativa el patrón ni la frecuencia de descarga de las neuronas registradas del área septal. (Barradas, 1988). Esto confirma que el incremento de descarga de las neuronas septales es debido a los efectos producidos por las drogas antidepresivas y no es consecuencia del anestésico.

Todos estos datos indican dos cosas, por un lado, el tratamiento antidepresivo puede tener una respuesta aguda y segundo, con una administración crónica se pueden estar afectando otras estructuras. La cantidad del neurotransmisor puede disminuir con la aplicación de una droga antidepresiva como efecto de "feed back", pero después la concentración aumenta; esto quiere decir, que los niveles del neurotransmisor varían con el tiempo bajo tratamiento farmacológico del antidepresivo. Sin embargo no hay que olvidar que un sistema, al sufrir cambios en sus niveles del neurotransmisor, puede modificar a otro sistema neuroanatomofuncional.

El área septal ha sido relacionada con el fenómeno de autoestimulación y llamada "centro de Placer" (Olds y Milner, 1954). Posteriormente, cuando Klein (1974) caracterizó a la depresión endomórfica como un deterioro de la capacidad de

experimentar placer, postuló que esta depresión resultaría entonces de una disfunción del "centro del placer" en el cerebro. Para Klein dicho centro era el hipotálamo. Sin embargo se sabe que hay varias áreas que responden como centros de placer, entre ellas el área septal. Si es en la depresión endógena en la cual los antidepresivos tricíclicos tienen su mayor efecto, es de suponer entonces que estos medicamentos realizan una función reparadora sobre el "centro del placer" (Katz, 1982). Y si además estos antidepresivos actúan incrementando la descarga neuronal del área septal, se puede concluir entonces que el tratamiento antidepresivo podría actuar sobre el área septal y sobre otras estructuras que se relacionen con ésta.

La amígdala está relacionada con el septum en sentido funcional más que anatómico, puesto que aunque no se han especificado con certeza las interconexiones entre el área septal y la amígdala, se sabe que ambas estructuras tienen una función conductual antagónica (Issacson, 1976)

Específicamente la amígdala, eventualmente por vía hipotalámica, ejerce normalmente funciones inhibitoras sobre otras estructuras cerebrales, pero si dicha función incrementa puede dar lugar a la depresión; por lo cual, se le ha atribuido a los antidepresivos, una función atenuadora de



la actividad inhibitoria amigdalina (Horovitz, 1966). Lo que podría esperarse de esto, es que al lesionar la amígdala se elimine la función inhibitoria y por lo tanto hubiere un decremento en la depresión. Sin embargo Fonberg (1979) reporta que una lesión electrolítica en la amígdala dorsomedial y en el hipotálamo lateral en perros (ver Amígdala, aspectos conductuales), les produce el síndrome de depresión y, que la administración con imipramina (un antidepresivo del grupo de los tricíclicos) puede modificar dicho síndrome, obteniendo un incremento en el despertar general, movilidad y cambios en la conducta social.

Mas aún, recientemente se ha confirmado que la amígdala es un sitio crítico de acción de ciertos antidepresivos. Particularmente se ha atribuido que la imipramina tiene su foco de acción sobre el núcleo central, basolateral y/o núcleo lateral de la amígdala (Duncan, 1986). Jalfre (1984) enfatiza que en general las drogas antidepresivas del grupo tricíclico inhiben la actividad de la amígdala, particularmente la región centromedial. Esto indica entonces que, los antidepresivos tienen diferente acción sobre las distintas divisiones nucleares de la amígdala.

Al lesionar el bulbo olfatorio principal se observan alteraciones funcionales en áreas cerebrales involucradas en la regulación emocional y homeostática. Esta alteración neuronal, caracterizada entre otras cosas, por un comportamiento mal adaptado y un elevado nivel de corticosterona, son invertidos por la administración crónica de drogas antidepresivas (ref. en Richardson, 1986) (ver apéndice 3).

Estas características de la bulbotomía son observadas en el perfil de síntomas de pacientes con depresión unipolar primaria e igualmente invertidas por la administración crónica de drogas antidepresivas. Más recientemente se ha confirmado que ratas con lesión bilateral del bulbo olfatorio exhiben cambios en la conducta exploratoria y huida pasiva, el cual es en gran parte normalizado por el tratamiento crónico con antidepresivos (O'Neill, 1987).

Por otro lado, el área septal y el complejo amigdalino reciben una entrada importante de fibras aferentes desde el bulbo olfatorio, lo cual indica que hay una fuerte relación anatómica y conductual entre estas tres estructuras.

Otra región que se ha considerado parte del rinencéfalo es el hipocampo. Se ha encontrado un incremento

de la frecuencia de disparo de las neuronas de la región del hipocampo por la administración de desimipramina crónica (un antidepresivo del grupo de los tricíclicos) (Sugrue, 1983), con un tratamiento crónico con antidepresivos tricíclicos y, no se ha encontrado efecto con una administración aguda de desimipramina (Huang, 1979; Huang, 1979).

Es de interés particular observar que al destruir el bulbo olfatorio se produce el "síndrome de bulbotomía", caracterizado principalmente por un incremento en la irritabilidad, alteración sexual y conducta agresiva entre otros. Se ha explicado este hecho "no como efecto de una pérdida del sentido del olfato", mas bien la lesión induce alteraciones en regiones cerebrales centrales, como podría ser la amígdala, el área septal y el hipocampo, puesto que tienen una proyección directa con el bulbo olfatorio (Jesberg, 1986).

Esto demuestra que los cambios seguidos por la administración crónica de drogas antidepresivas no resultan por los componentes moleculares per se, sino mas bien inducen cambios en todo un sustrato neuronal (Jesberg, 1986).

Por lo anterior se puede resumir que las drogas antidepresivas actúan en forma importante dentro de un

conjunto de estructuras neuronales, en este caso en el rinencéfalo y, no en forma particular y única sobre algún neurotransmisor.

Sin embargo, en una variedad de estudios sobre la acción de antidepresivos, reportan como principal término los efectos puramente químicos de los antidepresivos. Estos mencionan que la eficacia terapéutica de un antidepresivo puede ser relacionada por la habilidad de inducir una supersensibilidad central de receptores alfa-1 y serotoninérgicos. Sin embargo esto es cierto para varias formas de terapias antidepresivas pero no para todas (Sugrue, 1983). En segundo término dan importancia a la interacción entre los neurotransmisores y sistemas moduladores, enfatizando que el funcionamiento de un sistema monoaminérgico puede ser modificado por cambios surgidos en otro sistema, por lo cual las terapias antidepresivas pueden poseer diferentes acciones en diferentes sitios (Sugrue, 1983), que además interactúan entre sí.

Por todo lo expuesto anteriormente, se puede concluir que las principales estructuras rinencefálicas son sitios comunes de acción de drogas antidepresivas, sin embargo esto solo se ha estudiado en estructuras aisladas. lo cual podría sugerir la conveniencia de realizar nuevos estudios que

involucren la interacción funcional de dos o más estructuras bajo tratamiento con drogas antidepresivas.

El objetivo del presente trabajo es determinar los efectos de un antidepresivo tricíclico (clorimipramina) y un antidepresivo atípico (trazodona) sobre algunas características funcionales de las conexiones entre el bulbo olfatorio y la amígdala, septum e hipocampo; ante la posibilidad de que tales efectos formen parte de fenómenos relevantes del mecanismo de acción de dichos fármacos sobre el sistema nervioso central.

Los antecedentes expuestos permiten suponer que las relaciones funcionales entre las estructuras del rinencéfalo, posiblemente involucradas en la depresión, cambien como consecuencia de la administración de drogas antidepresivas.

## MATERIAL Y METODO

### Sujetos

Se utilizaron 80 ratas de sexo masculino de la cepa Wistar con un peso promedio de 300 gr. Se mantuvieron en un bioterio de estancia dentro de cajas de acrílico en grupos de 10 animales por caja. Se les proporcionó alimentación ad libitum, con un ciclo de luz/oscuridad de 11 por 12 horas.

### Cirugía

Se utilizaron electrodos bipolares trenzados de alambre de acero inoxidable aislado (California Fine Wire Company, size 0.010mm). La distancia entre las dos puntas de registro fué de 0.5mm, y, a la punta más larga se le retiró el aislante 0.3mm.

Los electrodos se implantaron, utilizando el método estereotáxico (Paxinos, 1982) en el bulbo olfatorio, (BO: AP 9.0, L 1.5, H -4.5); en el núcleo septal lateral intermedio (LSI: AP -0.3, L 1.0, H -4.5) y núcleo septal laterodorsal (LSD: AP 0.2, L 0.7, H -9.5); en el núcleo de la amígdala basolateral, (BL: AP -3.3, L 5.0, H -7.0) y; en la región

del hipocampo. (CA1, CA2, CA3: AP -5.3, L 5.0, H -7.0 )

Para la implantación de los electrodos se anestesiaron a las ratas con etilcarbamida (uretano 100mg/100gr) por vía intraperitoneal (i.p.), se colocaron en el aparato estereotáxico para inmovilizar la cabeza y se procedió a realizar los trépanos correspondientes para cada electrodo. Una vez que los electrodos fueron colocados en sus sitios se fijaron al cráneo con acrílico dental. Todo el procedimiento quirúrgico se realizó en condiciones asépticas.

En algunos experimentos, se controló la frecuencia cardíaca mediante la colocación de electrodos en un sitio de la derivación II del EKG. Además se colocaron electrodos epidurales para el control continuo de la actividad electrocorticográfica. Tales controles se llevaron a cabo en los primeros experimentos, con lo que se obtuvo confiabilidad en el plano de anestesia y en la bondad de los recursos utilizados.

#### Fármacos

Se utilizaron dos tratamientos controles y dos tratamientos farmacológicos, cada uno para un grupo de ratas. Un tratamiento control consistió en inyectar solución salina

con un volumen equivalente a la dosis farmacológica de trazodona, puesto que tuvo el volumen más alto. Dicho volumen fué de 0.4 ml como primera dosis y 0.8 ml como segunda dosis (i.p.). Para el segundo tratamiento control se colocaron pedazos pequeños de hielo seco sobre los huesos nasales de la rata durante cuatro minutos.

Los compuestos antidepresivos estudiados fueron la clorimipramina (Anafranil, Geigy) a dosis de 1.25 y 2.50 mg/kg (i.p.) y en otro grupo de animales se estudio la acción de la trazodona (Sideril, Sanosiain) a dosis de 1.4 y 2.8 mg/kg (i.p.). Todos los registros se realizaron siguiendo el esquema de administraciones agudas.

#### Registro y Procedimiento.

Al terminar la cirugía se retiró a la rata del aparato estereotáxico y se le colocó en una caja metálica faradizada de 60 por 60 cm.

Se utilizó una promediadora Nihon-Kodhen para la obtención de potenciales provocados. El electrodo de estimulación se colocó en el B0 y los de registro se colocaron en la BL, Hipocampo, LSD y LSI. Para obtener el



potencial provocado de cada estructura se aplicaron 100 estímulos caracterizados por pulsos rectangulares de una frecuencia de 2 Hz, con duración de 0.1 ms y 30 mv de intensidad. De manera secuenciada se promediaron 100 potenciales provocados de cada sitio de registro. De esta forma para una rata se obtuvieron los potenciales provocados de cuatro estructuras diferentes, estimulando B0 y bajo un mismo tratamiento farmacológico. Se registraron en promedio cuatro ratas al día.

Para la comparación de observaciones se trató a un grupo de 10 ratas con un AD tricíclico (ADT), la clomipramina; 10 ratas con un AD atípico, la trazodona, 10 con solución salina (S.S.) y 10 con congelamiento del bulbo olfatorio. Así los grupos de ratas se ordenaron a fin de obtener un total 10 registros de LSI, 10 de LSD, 10 de la amígdala y 10 del hipocampo y cada grupo bajo cuatro condiciones (clorimipramina, trazodona, S.S. y congelamiento), es decir 40 registros por estructura.

Para obtener el registro control de solución salina se obtuvieron para cada rata dos registros controles, dos registros después de 150 min. de administrada la primera dosis de solución salina (i.p.) y, finalmente se obtuvieron dos registros después de 60 min. de administrada la segunda

dosis de Solución salina (i.p.). El intervalo de tiempo entre dos registros de la misma condición fué de 10 min.

Para el registro control de congelamiento, se procedió a obtener dos registros controles y, después de congelar durante 4 min. los huesos nasales, se obtuvo un registro.

Para obtener los potenciales provocados bajo efectos de los antidepresivos, se obtuvo para cada rata. dos registros controles, en seguida se inyectó la primera dosis del antidepresivo como un primer tratamiento, después de 150 min. se obtenían dos registros e inmediatamente se inyectaba la segunda dosis del mismo antidepresivo como segundo tratamiento; sesenta minutos después se obtenían finalmente otros dos registros.

#### Análisis de resultados

En cada grupo de 100 potenciales promediados, se midió la latencia de aparición de cada uno de los componentes. Una vez identificados, se procedió a la medición de las amplitudes de los componentes en milímetros, posteriormente se hizo la conversión a microvoltios.

Los registros de potenciales provocados se agruparon por estructura y tratamiento para su análisis. Los resultados fueron analizados por medio de la prueba t pareada, aceptando como criterio de significancia  $p < 0.05$ . Los resultados fueron comparados además con respecto a las variaciones dentro y entre los grupos de tratamientos, por medio del análisis de varianza de una vía.

#### Control Histológico

Una vez concluidos los registros, en cada rata se procedió a lesionar por electrocoagulación con corriente directa, para marcar el sitio de registro y posteriormente hacer un análisis histológico. Las ratas fueron sacrificadas el mismo día del experimento y los cerebros fueron perfundidos con formaldehído al 40% por vía ventricular. Inmediatamente después se extrajeron los cerebros y fueron colocados en una solución de formaldehído al 10%. Más adelante se realizaron cortes por congelamiento con un grosor de 100 micras, los cuales fueron sometidos a un procedimiento rápido (Guzmán Flores y cols., 1958) con lo que se verificó la correcta implantación de los electrodos (Figs. 1A, 1B, 1C y 1D).

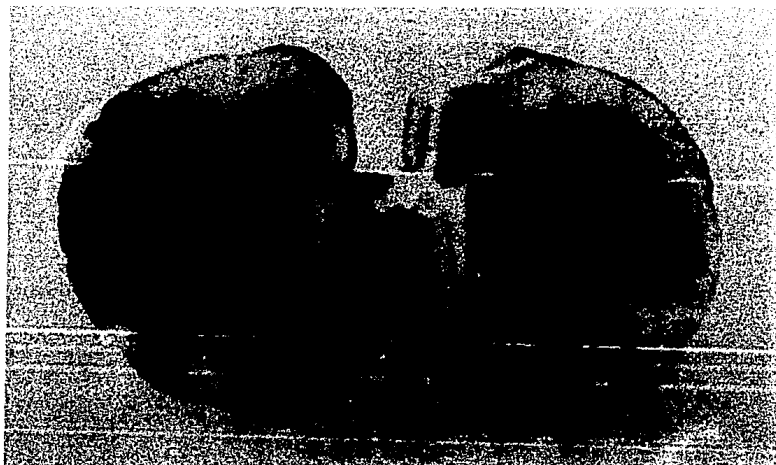


FIG. 1A

Corte transversal del cerebro de una rata. Se puede observar la trayectoria del electrodo en la parte superior del corte. La flecha indica la región donde se obtuvo el potencial provocado por estimulación del bulbo olfatorio. En este caso es en el núcleo septal laterodorsal.



FIG. 1B

Corte transversal del cerebro de una rata. Se puede observar la trayectoria del electrodo que llega hasta la parte donde se obtuvo el potencial provocado por estimulación del bulbo olfatorio. Aquí se indica la región del hipocámpal (CA2, CA3).

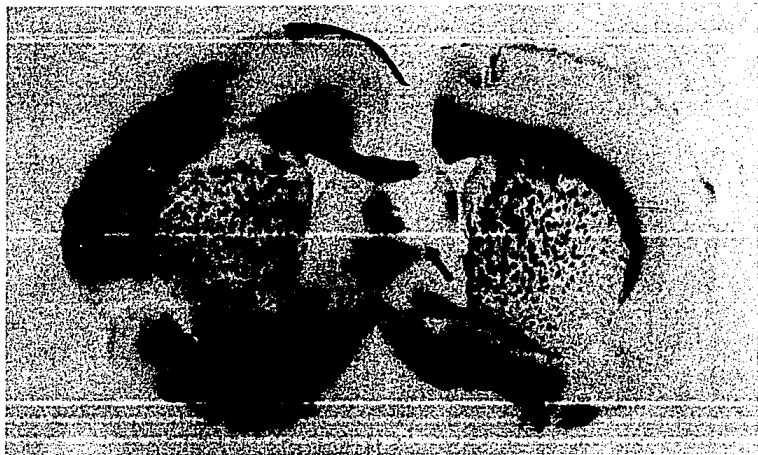


FIG. 10

Corte transversal del cerebro de una rata. Se puede observar la trayectoria del electrodo en la parte superior del corte. La flecha indica la región donde se obtuvo el potencial provocado por la estimulación del bulbo olfatorio, en este caso es en el núcleo septal lateral intermedio.

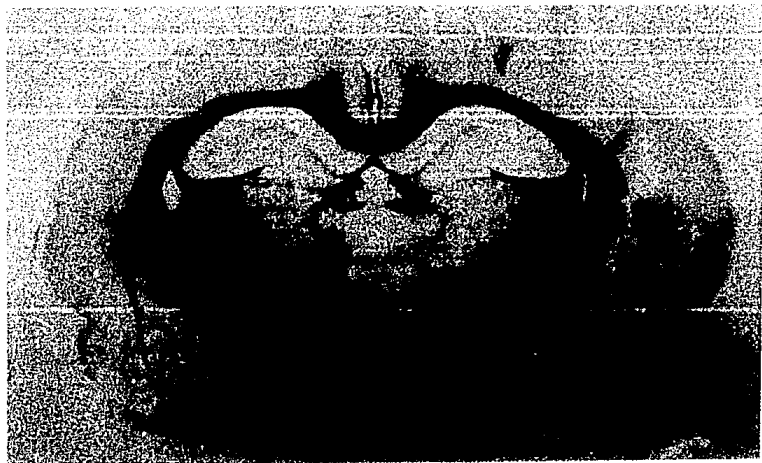


FIG. 1D

Corte transversal del cerebro de una rata. Se puede observar la trayectoria del electrodo que bajó hasta el núcleo basolateral de la amígdala, en el cual se obtuvo el potencial provocado por estimulación del bulbo olfatorio.

## RESULTADOS

La zona estimulada del bulbo olfatorio, identificada mediante el control histológico, abarcó la porción superior de células corticales así como la zona medular de esta estructura (figura 2). La estimulación del bulbo olfatorio dió lugar a potenciales provocados en la amígdala basolateral, en los niveles CA1, CA2, CA3 del hipocampo dorsal así como en los núcleos septales laterodorsal (LSD) y lateral intermedio (LSI) (figura 3). La morfología de los potenciales provocados fué semejante, pero se encontraron diferencias en cuanto toca a las latencias y amplitudes de las diversas ondas registradas en cada estructura. En todos los casos, fué posible identificar ondas primarias de breve latencia y de pequeña amplitud. A continuación se identificó el componente principal definido por ser la onda de mayor amplitud, la cual fué sucedida en algunos casos por ondas de aparición tardía.

## DESCRIPCION DE LOS POTENCIALES OBTENIDOS.



Amígdala Basolateral.

Se detectaron cinco ondas que se inician con una onda negativa (N6, latencia:  $6.92 \pm 1.79$  msec; media  $\pm$  DS), con una amplitud promedio de  $66.14 \pm 20.87$   $\mu$ V. Este primer componente, de manera inconstante, fué seguido por una onda cuya latencia fué de  $9.64 \pm 1.55$  msec (P10) y con una amplitud promedio de  $18.04 \pm 13.93$   $\mu$ V. Esta pequeña onda positiva apareció en alrededor del 70% de los registros. A continuación apareció la onda identificada como primaria, la cual fué denominada arbitrariamente N15 (latencia:  $15.53 \pm 1.79$  msec); este componente tuvo una amplitud de  $41.30 \pm 20.29$   $\mu$ V. El siguiente componente fué denominado P36, ya que su latencia promedio se estableció en  $36.46 \pm 3.47$  msec y la amplitud promedio fué de  $141.32 \pm 17.10$   $\mu$ V. Con base en que se trató del componente constante (100%) y de mayor amplitud, se le consideró como principal. Finalmente el componente principal fué sucedido por el componente tardío N75 (latencia:  $74.54 \pm 22.79$  msec), con amplitud de  $67.40 \pm 21.88$   $\mu$ V. En este componente fué típica su variabilidad, amplitud y especialmente su latencia.

Tomando en consideración la latencia del componente primario, se calculó la velocidad de conducción de las fibras que hay entre el bulbo olfatorio y el núcleo de la amígdala.

basolateral, en 0.33 m/seg.

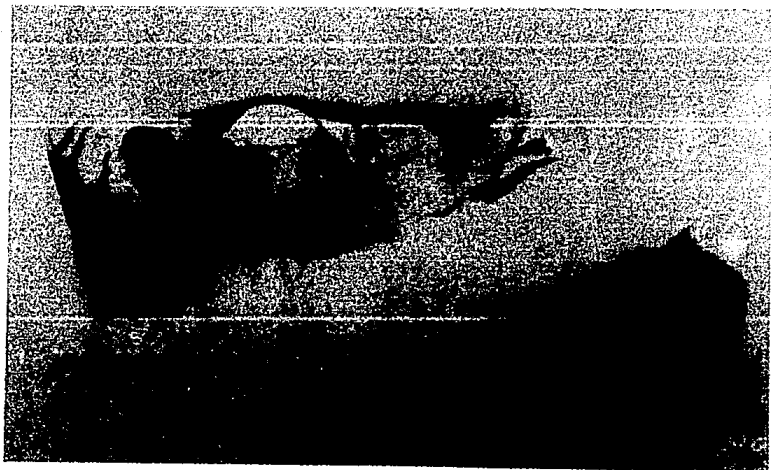
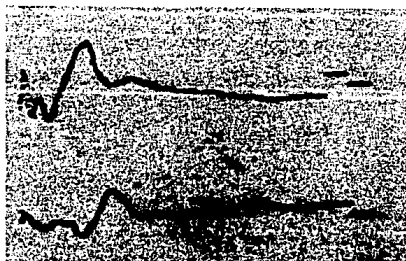


FIG. 2

Corte sagital del cerebro de una rata en la figura de la izquierda en tanto que un corte transversal del bulbo olfatorio se puede observar en la figura de la derecha. La flecha indica la zona estimulada. En el corte transversal se puede observar la trayectoria del electrodo y la lesión en la región medular del bulbo olfatorio.

**Amígdala**

**Hipocampo**



**FIG. 3**

El trazo superior indica un potencial típico de la amígdala basolateral por estimulación del bulbo olfatorio. El trazo inferior indica un potencial provocado típico del hipocampo por la estimulación del bulbo olfatorio.

**Hipocampo.**

El potencial provocado en el hipocampo se caracterizó por la presencia de cuatro ondas. La primera que apareció fué una onda pequeña positiva inconstante (70%), con una latencia promedio de  $7.95 \pm 3.05$  mseg (P8), cuya amplitud fué de  $22.98 \pm 24.62$   $\mu$ V. En seguida apareció el componente denominado N19 con base en su latencia ( $18.79 \pm 3.89$  mseg) cuya amplitud fué de  $51.10 \pm 31.84$   $\mu$ V. El siguiente componente, denominado arbitrariamente P39, tuvo una latencia de  $38.91 \pm 2.78$  mseg, se le consideró como el componente principal debido a su mayor amplitud ( $79.90 \pm 26.77$   $\mu$ V). A partir de este componente se obtuvo la velocidad de conducción del estímulo entre el bulbo olfatorio y el hipocampo, siendo esta 0.36 m/seg. A continuación del componente principal, apareció finalmente un componente tardío variable, N60 (latencia:  $59.90 \pm 11.60$  mseg) cuya amplitud fué de  $54.63 \pm 24.25$   $\mu$ V.

**Núcleo Septal lateral intermedio.**

El potencial registrado en LSI fué semejante en cuanto a la morfología al registrado en el hipocampo: sin embargo difirió en que sus latencias y amplitudes fueron más cortas. El primer componente se identificó como P6 (latencia:  $6.67 \pm 1.81$  mseg) y presentó una amplitud de  $16.35 \pm 11.61$   $\mu$ V. El siguiente componente se denominó arbitrariamente N12 (latencia:  $12.07 \pm 2.08$  mseg), cuya amplitud promedio fué de  $15.18 \pm 9.50$   $\mu$ V. En seguida, apareció el componente que se consideró como principal, debido a su mayor amplitud con respecto a las demás ondas. Con base en su latencia se le nombró P30 ( $30.57 \pm 3.74$  mseg), su amplitud promedio fué de  $45.63 \pm 8.37$   $\mu$ V. Finalmente, se observó el componente tardío N65 (latencia:  $67.68 \pm 12.91$  mseg) con una amplitud promedio de  $28.70 \pm 15.16$   $\mu$ V. Este componente se caracterizó por su variabilidad. La velocidad de conducción calculada a partir del componente primario fué de 0.30m/seg entre el sitio estimulado en el bulbo olfatorio y el núcleo LSI

#### Núcleo Septal laterodorsal.

Este potencial se caracterizó por la presencia de seis componentes, de los cuales se observó una clara constancia en el componente primario y en el componente de larga latencia. Las seis ondas se categorizaron como una onda primaria de

latencia breve, tres primarias y dos tardías. En primer lugar apareció un componente variable, N5 (latencia:  $4.10 \pm 1.05$  msec) cuya amplitud fué de  $64.96 \pm 29.72 \mu\text{V}$ . El primer componente primario que apareció fué una onda positiva P11 (latencia:  $10.69 \pm 1.82$ ) con una gran amplitud cuyo valor fué de  $59.58 \pm 38.63 \mu\text{V}$ . El siguiente componente, N20 (latencia:  $22.08 \pm 3.44$  msec) presentó una amplitud semejante de  $45.99 \pm 26.99 \mu\text{V}$ . Estas dos ondas formaron el componente de mayor amplitud con respecto a los siguientes ondas del potencial. El tercer componente primario, fué el denominado arbitrariamente P30 (latencia:  $33.39 \pm 3.59$  msec), se caracterizó por su pequeña amplitud de  $16.53 \pm 13.89 \mu\text{V}$ . La velocidad de conducción calculada a partir de este componente, denominado principal, fué de  $0.26\text{m}/\text{seg}$ , entre el sitio de estimulación del bulbo olfatorio y LSD. El siguiente componente, considerado como tardío fué denominado N60 (latencia:  $59.79 \pm 8.59$  msec) el cual presentó una amplitud de  $26.95 \pm 22.88 \mu\text{V}$ . Finalmente el quinto componente correspondió al P100 (latencia:  $114.26 \pm 25.79$  msec) cuya amplitud promedio fué de  $31.71 \pm 16.70 \mu\text{V}$ ; este componente es particular de LSD, puesto que no apareció en los potenciales provocados de LSI, hipocampo ni de la amígdala basolateral.

### Comparación entre estructuras.

En los cuadros 1, 2, 3 y 4 se ilustran las latencias y amplitudes promedio que se registraron de los potenciales provocados, sin acción alguna de tratamientos en la amígdala, hipocampo, LSI y LSD respectivamente.

Las diferencias entre las latencias del primer componente positivo de los potenciales registrados en amígdala basolateral, hipocampo, LSD y LSI, difirieron significativamente,  $p < 0.001$  ( $F:3,152= 32.59$ ). La prueba  $t$  protegida demostró con un criterio de significancia mínimo de  $p < 0.05$ , que este primer componente del potencial provocado por estimulación del bulbo olfatorio aparece en la siguiente secuencia: primero en LSI, luego en el hipocampo ( $p < 0.01$ ) y finalmente en la amígdala y en LSD. Aunque la diferencia en latencias entre estas dos últimas estructuras, se ubicó en el límite del criterio ( $t=2.08$ ;  $gl=72$ ).

La diferencia de latencias del componente negativo previo al componente principal de los potenciales provocados registrados dió una significancia en la prueba ANOVA de  $p < 0.0001$  ( $F:3,192= 107.04$ ). El análisis mediante la prueba  $t$  protegida ilustró que bajo un criterio de significancia de  $p < 0.01$ , este componente aparece en la secuencia siguiente:



LSI, amígdala basolateral, hipocampo y finalmente LSD.

Con respecto al componente principal de los potenciales registrados, se observó entre ellos una diferencia significativa de  $p < 0.001$  ( $F:3,191 = 57.05$ ). Estas ondas principales tienen la siguiente secuencia: en primer lugar aparece en LSI y LSD, posteriormente en amígdala y finalmente en hipocampo; esto se basó en el análisis mediante la prueba  $t$  protegida con un criterio de significancia de  $p < 0.05$ . La latencia del componente principal registrado en LSI y LSD es en apariencia semejante, sin embargo, la prueba  $t$  protegida mostró diferencias significativas a  $p < 0.05$ . En otras palabras, este componente aparece primero en LSI y en seguida en LSD.

El último componente que se presenta en el potencial provocado de la amígdala basolateral, del hipocampo, de LSI y penúltimo de LSD, mostró diferencias significativas de  $p < 0.01$  ( $F:3,166 = 9.16$ ). De acuerdo a la prueba  $t$  protegida y con un criterio de significancia de  $p < 0.05$ , se estableció la siguiente secuencia de aparición: aparece simultáneamente en hipocampo y en LSD, ya que sus diferencias no fueron significativas, posteriormente aparece en LSI y en la amígdala basolateral. Sin embargo, en estas dos últimas estructuras, la diferencia entre sus latencias alcanza el

nivel de significancia estadística,  $p < 0.05$  ( $t=2.07$ ,  $gl=88$ ).

Finalmente apareció un componente positivo en el potencial provocado de LSD, el cual no se observó en ninguno de los potenciales provocados registrados en la amígdala basolateral, hipocampo y LSI. Por lo tanto no fué posible su comparación con ninguna de las ondas de los potenciales antes mencionados.

## CUADRO I

## AMIGDALA

	LATENCIAS (mseg)		AMPLITUDES ( $\mu$ V)
N6	6.92 $\pm$ 1.79	O N6	66.14 $\pm$ 20.87
P10	9.64 $\pm$ 1.55	N6 P10	18.04 $\pm$ 13.95
N15	15.53 $\pm$ 1.79	P10 N15	41.30 $\pm$ 20.29
P36	36.46 $\pm$ 3.47	N15 P36	141.32 $\pm$ 17.10
N75	74.54 $\pm$ 22.79	P36 N75	67.40 $\pm$ 21.88
			(media $\pm$ DS)

Latencias en milisegundos (mseg) y amplitudes en microvoltios ( $\mu$ V), de los componentes del potencial provocado que aparecen en la amígdala basolateral por la estimulación del bulbo olfatorio.

## CUADRO 4

LSD

	LATENCIAS (mseg)		AMPLITUDES ( $\mu$ V)
N5	4.14 $\pm$ 1.05	0 N5	64.96 $\pm$ 29.72
P11	10.69 $\pm$ 1.82	N5 P11	59.58 $\pm$ 38.63
N20	22.08 $\pm$ 3.44	P11 N20	45.99 $\pm$ 26.99
P30	33.39 $\pm$ 3.59	N20 P30	16.53 $\pm$ 13.89
N60	59.79 $\pm$ 8.59	P30 N60	26.95 $\pm$ 22.86
P100	114.26 $\pm$ 25.79	N60 P100	31.71 $\pm$ 16.70

(media  $\pm$  DS)

Latencias en milisegundos (mseg) y amplitudes en microvoltios ( $\mu$ V), de los componentes del potencial provocado que aparecen en el núcleo septal laterodorsal (LSD) por la estimulación del bulbo olfatorio.

## CUADRO 3

## LSI

	LATENCIAS (mseg)		AMPLITUDES ( $\mu$ V)
P6	6.67 $\pm$ 1.81	0 P6	16.35 $\pm$ 11.61
N12	12.07 $\pm$ 2.08	P6 N12	15.18 $\pm$ 9.50
P30	30.57 $\pm$ 3.74	N12 P30	45.63 $\pm$ 8.37
N65	67.68 $\pm$ 12.91	P30 N65	28.70 $\pm$ 15.16
			(media $\pm$ DS)

Latencias en milisegundos (mseg) y amplitudes en microvoltios ( $\mu$ V), de los componentes del potencial provocado que aparece en el núcleo septal lateral intermedio (LSI) por la estimulación del bulbo olfatorio.

## CUADRO 2

## HIPOCAMPO

LATENCIAS (mseg)		AMPLITUDES ( $\mu$ V)	
P8	7.95 $\pm$ 3.05	0 P8	22.98 $\pm$ 24.62
M19	18.79 $\pm$ 3.89	P8 M19	51.10 $\pm$ 31.84
P39	36.91 $\pm$ 2.78	M19 P39	79.90 $\pm$ 26.77
M60	59.90 $\pm$ 11.60	P39 M60	54.63 $\pm$ 24.28
(media $\pm$ DS)			

Latencias en milisegundos (mseg) y amplitudes en microvoltios ( $\mu$ V), de los componentes del potencial provocado que aparece en la región del hipocampo por la estimulación del bulbo olfatorio.

## ADMINISTRACION DE FARMACOS.

## GRUPOS CONTROLES

## Solución salina.

Los potenciales provocados en amígdala y en LSD no mostraron ningún cambio significativo en sus componentes como efecto de las dosis de solución salina. Las figuras 5-8 compara la acción de los distintos tratamientos sobre el componente principal de cada potencial provocado obtenido por la estimulación del bulbo olfatorio.

El potencial provocado en hipocampo mostró en su componente principal, P39, un aumento de 14.34% como efecto de la primera dosis de solución salina con respecto al control, pero dicho cambio no fué significativo. Con la segunda dosis, tal componente tendió a volver a su tamaño original, sin embargo mostró una disminución del 16.12% con respecto a la primera dosis; dicho cambio fué significativo a  $p < 0.05$  ( $t=2.59$ ,  $gl=11$ ). El resto de los componentes del

potencial provocado de hipocampo no mostraron diferencias significativas.

El potencial provocado en LSI por estimulación del bulbo olfatorio, sólo en su componente N12 mostró cambios. Este componente aumentó 16.28% por la administración de la segunda dosis de solución salina y con respecto a la primera dosis. Este cambio fue significativo a  $p < 0.05$  ( $t=2.34$ ,  $gl=11$ ) El resto de los componentes del potencial provocado de LSI no mostraron diferencias significativas.

Congelación del bulbo olfatorio.

Se pudieron observar cambios significativos en la mayoría de los componentes de los potenciales provocados de amígdala basolateral, hipocampo, LSI y LSD, por la congelación del bulbo olfatorio. La figura 7, ilustra un caso característico del efecto producido por el enfriamiento de los huesos nasales. De manera típica, esta maniobra experimental llevó al abatimiento de prácticamente todos los componentes de los potenciales provocados registrados.



### Amígdala basolateral.

El primer componente, N6, del potencial provocado en amígdala basolateral, disminuyó un 33.06% con respecto al control, tal cambio fué significativo a  $p < 0.01$  ( $t=4.40$ ;  $gl=6$ ). En tanto que el siguiente componente, P10, no mostró cambios significativos.

El componente N15 de este potencial provocado, disminuyó un 36.42% con respecto al grupo control, pero no fué significativo. El componente principal P36, tuvo una disminución significativa de  $p < 0.01$  ( $t=5.13$ ,  $gl=6$ ) en 46.75% con respecto al registro control. El componente tardío disminuyó un 49.01% con respecto al control pero tal cambio no fué significativo.

### Hipocampo.

Los componentes del potencial provocado del hipocampo disminuyeron por la congelación del bulbo olfatorio de la siguiente forma: el primer componente disminuyó un 48.90%, el componte siguiente un 28.73%, en tanto que el componente primario disminuyó 34.39% y finalmente para el componente tardío hubo una disminución de 35.42%. Esta disminuciones

fueron con respecto al registro control. Ninguno de estos cambios fueron significativos, a excepción del componente tardío que mostró estar cerca de la significancia ( $t=2.41$ ;  $gl=5$ ).

#### Núcleo septal lateral intermedio

El primer componente del potencial provocado en LSI, por estimulación del bulbo olfatorio, disminuyó un 33.02% por la congelación del bulbo olfatorio con respecto al registro control. Tal cambio tuvo una significancia de  $p < 0.01$  ( $t=5.33$ ,  $gl=5$ ). El segundo componente, N12, disminuyó con respecto al control 30.12% con una significancia de  $p < 0.05$  ( $t=2.60$ ,  $gl=5$ ).

El componente principal del potencial provocado en LSI disminuyó un 49.62% y el componente tardío disminuyó 43.33%. Ambos cambios se dieron con respecto al registro control y tuvieron una significancia de  $p < 0.01$  ( $t=6.54$ ,  $gl=5$  para el componente principal y,  $t=4.10$ ,  $gl=5$  para el componente tardío).

Núcleo septal laterodorsal.

El primer componente del potencial provocado de LSD, no tuvo cambio alguno por la congelación del bulbo olfatorio, en tanto que el componente que le siguió, P11, disminuyó un 14.92% con una significancia de  $p < 0.05$  ( $t=3.51$   $gl=4$ ).

El componente primario N20 disminuyó 20.41% por la congelación del bulbo olfatorio con una significancia de  $p < 0.05$  ( $t=2.78$ ,  $gl=4$ ). El resto de los componentes de este potencial provocado en LSD no tuvieron cambios significativos, sin embargo presentaron las siguientes disminuciones: el componente principal P30, disminuyó un 45.71%, el componente tardío N60, disminuyó un 43.55% y finalmente el componente tardío P100, disminuyó un 31.99%.

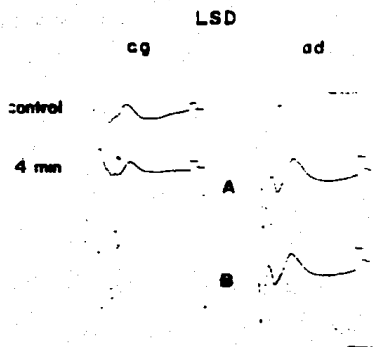


FIG. 4

En el trazo de la izquierda se puede observar el efecto típico por la congelación del bulbo olfatorio, en este caso se muestra el efecto producido en el potencial provocado del núcleo septal laterodorsal. El registro superior muestra un trazo control y el registro inferior muestra el trazo después de haber congelado 4 min. los husos nasales. El trazo de la derecha representa el potencial típico del núcleo septal laterodorsal. El registro superior es control, el registro en A se hizo 150 min. después de inyectar una dosis de 0.65  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  y el registro en B se hizo 60 min. después de administrar una dosis de 1.25  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  de clorpromazina.

## GRUPO CLORIMIPRAMINA.

En general las latencias de los potenciales de la amígdala basolateral, hipocampo, LSD y LSI no mostraron cambios con la administración de la clorimipramina. Sin embargo se pudo observar que algunas latencias tendieron a acortarse, siendo esto más notorio en el potencial provocado de LSD, particularmente en los componentes P30 y N60. En cambio, el tamaño de las amplitudes de los componentes de los potenciales provocados mostraron diferencias, algunas significativas, con respecto al control.

## Amígdala basolateral

El primer componente que apareció en el potencial provocado de la amígdala por estimulación del bulbo olfatorio, N6, disminuyó 15.39% a consecuencia de la administración de la primera dosis de clorimipramina (0.65 mg/Kg) con respecto al control; dicha disminución tuvo una significancia de  $p < 0.02$  ( $t=2.81$ ,  $gl=19$ ). Asimismo la segunda dosis (1.25mg/Kg), también produjo una disminución del 10.21% de la amplitud con respecto al control; esta fue significativa en  $p < 0.01$  ( $t=3.38$ ,  $gl=19$ ).

El segundo componente tuvo una gran variación, puesto que la primera dosis de clorimipramina, produjo un incremento de 10.65% y la segunda dosis produjo una disminución de 12.15% con respecto al control; por lo tanto la diferencia significativa se dió entre dosis ( $p < 0.01$ ;  $t=3.54$ ,  $gl=13$ ) Esta variación pudo ser debida a la inconstancia del componente.

La onda primaria de este potencial, N15, disminuyó un 18.20% y 19.11% con la primera y segunda administración de clorimipramina respectivamente, con respecto al control. (Figura 4). Ambas disminuciones tuvieron una significancia de  $p < 0.01$  ( $t=2.84$ ,  $gl=21$ ;  $t=3.05$ ,  $gl=21$  respectivamente) Las amplitudes no mostrarón diferencias significativas al comparar las dosis empleadas. El componente principal de este potencial provocado, P36, con la primera dosis se redujo a 21.90% y con la segunda dosis, a 16.84 %; con respecto al control. Estas diferencias, tuvieron una significancia de  $p < 0.001$  para la primera dosis y  $p < 0.01$  para la segunda dosis ( $t=4.98$ ,  $gl=21$ ;  $t=3.54$ ,  $gl=21$  respectivamente).

Finalmente, el componente tardío que apareció en el registro de la amígdala, tuvo la mayor disminución de todos los componentes. Esta fué, para la primera dosis, 38.29% con una significancia de  $p < 0.001$  ( $t=4.81$ ,  $gl=15$ ) y para la

segunda dosis se mantuvo en una reducción de 39.44% con una significancia de  $p < 0.01$  con respecto al control.

#### Hipocampo.

Los dos primeros componentes del potencial provocado del hipocampo por la estimulación del bulbo olfatorio, P8 y N19, no se modificaron de manera significativa con las dosis clorimipramina.

La amplitud del componente principal mostró una disminución del 20.19% como efecto de la primera dosis de clorimipramina; sin embargo no fué significativo (Figura 5). Por otra parte la segunda dosis de clorimipramina, produjo una disminución del 20.74% con una significancia de  $p < 0.05$  ( $t=2.19$ ;  $gl=15$ ). Ambas disminuciones fueron con respecto al control.

El componente tardío, cuya característica fué su variabilidad, también mostró una disminución con las dos dosis de clorimipramina. Como efecto de la primera dosis el componente disminuyó 26.25% con una significancia de  $p < 0.05$  ( $t=2.20$ ;  $gl=14$ ). Como efecto de la segunda dosis, tendió a recuperar el tamaño del registro control, puesto que su

disminución fué tan solo del 17.45 % sin ser significativo con respecto al control.

Núcleo septal lateral intermedio.

El potencial registrado en LSI por estimulación del bulbo olfatorio, no mostró cambios significativos en todos sus componentes. La amplitud del primer componente P6, tuvo una tendencia a aumentar puesto que con la primera dosis se incrementó 14.70%. y, con la segunda dosis, el componente tendió a volver a su tamaño control aunque 1% mas bajo, por lo cual la diferencia significativa que se estableció fué solamente entre las dosis. La segunda dosis produjo una disminución de 7.6% con respecto a la primera dosis, siendo significativa con  $p < 0.05$  ( $t=2.39$ ,  $gl=17$ ) (figura 6).

Los componentes primarios N12 y P30 no se modificaron significativamente por la administración del fármaco.

El último componente del potencial de LSI, aumentó con la primera dosis 8.30% sin ser significativo, en tanto que con la segunda dosis dicho incremento fué significativo, puesto que aumentó 22.70 % con respecto al control; la significancia fué de  $p < 0.05$  ( $t=2.24$ ,  $gl=17$ ).



Núcleo septal laterodorsal.

Los componentes del potencial provocado en LSD por estimulación del bulbo olfatorio, mostraron solo en algunos de sus componentes un incremento por la administración de la clorimipramina. Los primeros componentes N5 y P11 no mostraron ningún cambio significativo por efecto de la clorimipramina. El componente primario N20 se incrementó 46.84 % como efecto de la administración de la primera dosis y, 54.5 % por la segunda dosis de clorimipramina. Ambas fueron significativas con respecto al control,  $p < 0.05$  ( $t=2.43$ ,  $gl=11$ ) para la primera dosis y  $p < 0.02$  ( $t=2.86$ ,  $gl=11$ ) para la segunda dosis del fármaco. Entre las dosis también hubo una diferencia significativa,  $p < 0.05$  ( $t=2.63$ ,  $g=11$ ), incrementándose el componente 5% con respecto a la primera dosis.

El tercer componente de este potencial no tuvo cambios significativos. Asimismo, el componente N60 se incrementó 32.44% con la primera dosis y 24.66% con la segunda dosis. Estas modificaciones no fueron significativas (Figura 7).

El último componente, P100, del potencial registrado en LSD se incrementó 29.44% para la primera dosis y 28.16% para la segunda dosis. Estos cambios fueron significativos

con  $P < 0.01$  para ambas dosis ( $t=3.32$ ,  $gl=11$  para la primera dosis;  $t=3.86$ ,  $gl=11$  para la segunda dosis) con respecto al control.

En síntesis, la administración de clorimipramina provocó una disminución general en todos los componentes del potencial provocado de la amígdala basolateral por estimulación del bulbo olfatorio. A excepción del componente primario P10, la disminución en el resto de los componentes fué significativo. Asimismo los componentes del potencial provocado del hipocampo también disminuyeron, aunque sólo los componentes principal y tardío fueron significativos. Por el contrario, aún cuando los componentes del potencial provocado en LSD, aumentaron con la administración de clorimipramina, solo los componentes N20 y P100 fueron significativos.

Los componentes del potencial provocado de LSI mostraron una tendencia a incrementarse. Particularmente el incremento de la amplitud del componente N65, fué significativo con la segunda dosis de clorimipramina.

Es decir, los potenciales provocados en estructuras septales, LSI y LSD, por estimulación del bulbo olfatorio, mostraron un incremento en sus componentes por la

administración de clorimipramina, siendo significativo en LSD. Los potenciales provocados en la amígdala e hipocampo por estimulación del bulbo olfatorio, mostraron una disminución en sus componentes por la administración de clorimipramina.

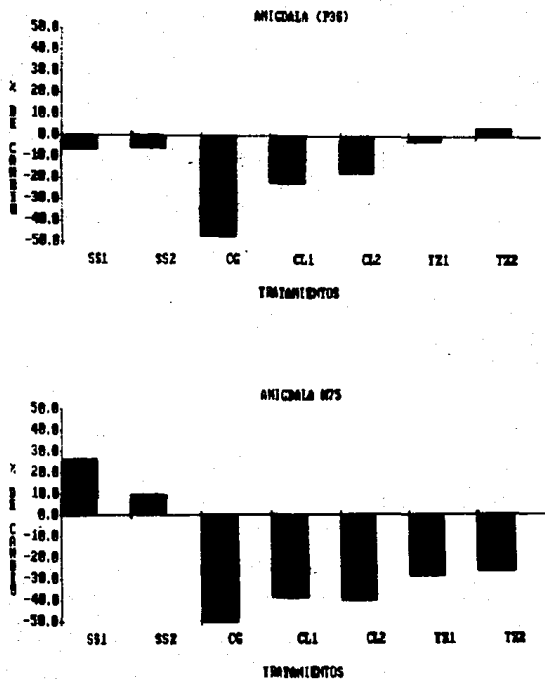


FIG. 5

El trazo superior indica el cambio porcentual del componente principal del potencial provocado de la amígdala basolateral por la estimulación del bulbo olfatorio. Se puede observar que el congelamiento del bulbo olfatorio y el tratamiento con clorimipramina disminuyen dicho componente. El trazo inferior indica el componente tardío del mismo potencial provocado. Se puede observar que la congelación del bulbo olfatorio, así como la administración de clorimipramina y de trazodona disminuyeron dicho componente. Abreviaturas: SS, solución salina; CG, congelación del Bulbo olfatorio; CL, clorimipramina; TZ, trazodona, 1, primera dosis; 2, segunda dosis.

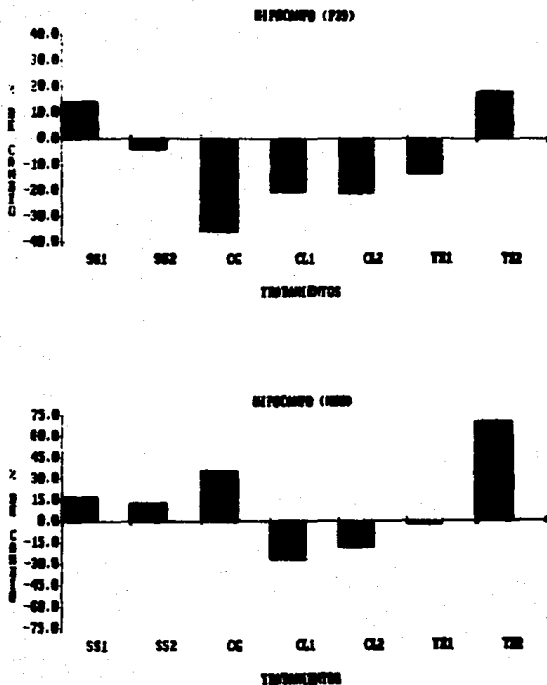


FIG. 6

El trazo superior indica el cambio porcentual del componente principal del potencial provocado del hipocampo por la estimulación del bulbo olfatorio. Se puede observar que el congelamiento del bulbo olfatorio, el tratamiento con clorisperamina y una pequeña dosis de trazodona disminuyen dicho componente. El trazo inferior muestra el componente tardío del mismo potencial provocado. Se puede observar que la administración de clorisperamina disminuye dicho componente y que con la administración de la trazodona ocurre el efecto contrario a la segunda dosis. (Las abreviaturas son iguales a la fig. 5)

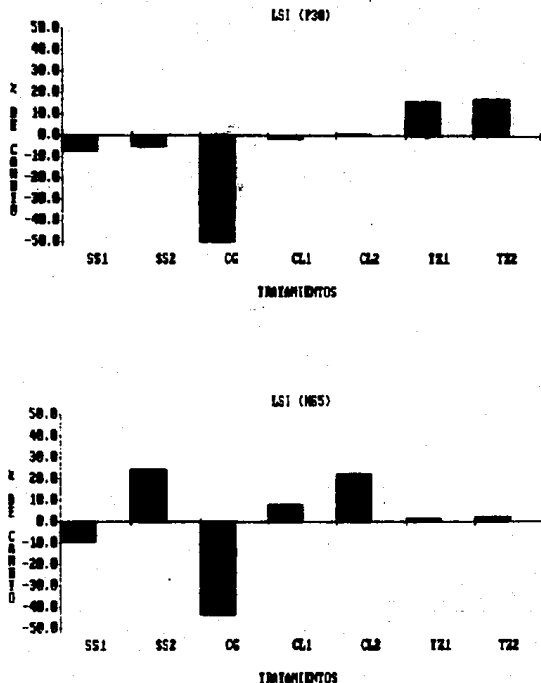


FIG. 7

El trazo superior indica el cambio porcentual del componente principal del potencial provocado en el núcleo septal lateral intermedio por la estimulación del bulbo olfatorio. Se puede observar que el congelamiento del bulbo olfatorio disminuyó dicho componente, en tanto que la trazodona produjo un incremento. El trazo inferior indica el componente tardío del mismo potencial provocado, se puede observar que la congelación del bulbo olfatorio disminuyó dicho componente. Se pueden observar los efectos contrarios por la administración de clorimipramina y de trazodona. (Las abreviaturas son iguales a la fig. 5)

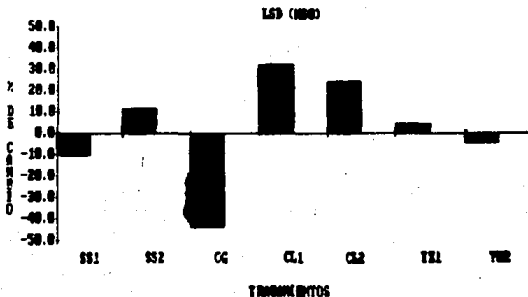
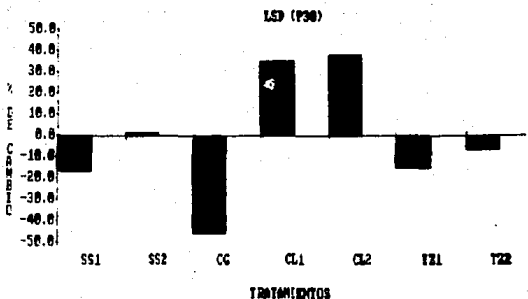


FIG. 8

El trazo superior indica el cambio porcentual del componente principal del potencial provocado del núcleo septal laterodorsal por la estimulación del bulbo olfatorio. Se puede observar que el congelamiento del bulbo olfatorio y el tratamiento con trazodona disminuyen dicho componente, en tanto que la administración de clorimipramina incrementó dicho componente. El trazo inferior muestra el primer componente tardío del mismo potencial provocado, se puede observar que la congelación del bulbo olfatorio disminuyó dicho componente y, con la clorimipramina ocurrió el efecto contrario. (las abreviaturas son iguales a la fig. 5).

## GRUPO TRAZODONA.

En ningún registro se mostraron cambios significativos en las latencias de los potenciales provocados por la administración de la trazodona. En cuanto a los tamaños de los componentes, se observaron algunos cambios, aunque no todos significativos. Las figuras 4-7, comparan la acción de la trazodona sobre el componente principal de cada potencial provocado.

## Amígdala.

En general los componentes del potencial provocado de la amígdala basolateral por estimulación del bulbo olfatorio, no mostraron cambios significativos por efectos de la trazodona. Sin embargo, se pudo observar las siguientes tendencias: el componente primario P10 aumentó 23.76% con la administración de la primera dosis de trazodona, el componente primario N15 aumentó 25.01% y el componente principal P36, aumentó 3.90% como efecto de la segunda dosis de trazodona. En tanto que el componente tardío N75 disminuyó hasta 28.21 % con la primera dosis de 1.4mg/kg de trazodona, sin ser significativo.



### Hipocampo

El potencial provocado registrado en el hipocampo, no presentó cambios significativos en sus componentes por la administración de la trazodona.

El componente primario P39, tendió a aumentar con la segunda dosis de trazodona, dicho aumento fué del 18.33% con respecto al control, pero no alcanzó el nivel de significancia. El componente tardío, de la misma manera tendió a aumentar con la segunda dosis de trazodona. Tal aumento fué del 69.87% con respecto al control, sin embargo no alcanzó significancia.

### Nucleo septal lateral intermedio.

El primer componente del potencial registrado en LSI por estimulación del bulbo olfatorio, no mostró cambios significativos por efecto de las dosis de trazodona. El componente primario N12 tuvo un aumento de 17.13% por la administración de la segunda dosis de trazodona, tal cambio tuvo una significancia de  $p < 0.05$  ( $t=2.19$ ,  $gl=17$ ). El componente principal P30, también mostró un aumento del 15.89% y de 17.29% con la primera y segunda dosis de

trazodona respectivamente, ambas tuvieron una significancia de  $p < 0.001$  ( $t=4.62$ ,  $gl=17$  para la primera dosis;  $t=5.21$ ,  $gl=17$  para la segunda dosis).

El componente tardío N65 no mostró cambio alguno por efectos del fármaco.

#### Núcleo septal laterodorsal.

Ninguno de los componentes del potencial provocado registrado en LSD por estimulación del bulbo olfatorio mostró cambios significativos con la administración de las dosis de trazodona, a excepción del primer componente N5, el cual aumentó 12.78% como efecto de la primera dosis y 13.98% como efecto de la segunda dosis de trazodona. Ambos aumentos tuvieron una significancia de  $p < 0.05$  ( $t=2.10$ ,  $gl=11$  para la primera dosis y,  $t=2.39$ ,  $gl=12$  para la segunda dosis). El componente principal, P30, disminuyó 14.67% y 6.24% con la primera y segunda dosis de trazodona respectivamente, pero dicho cambio no fué significativo.

El componente tardío P100, aumentó 16.64% con la primera dosis con respecto al control; pero dicho aumento no fué significativo.

En resumen la trazodona produjo un aumento en el componente primario P10, N15 y en el componente principal P36, del potencial provocado en la amígdala, dicho aumento se debió a la administración de la segunda dosis de trazodona. Los componentes N6 y tardío N75 mostraron una disminución. Ninguno de estos cambios fué significativo. Los componentes del potencial provocado en el hipocampo mostraron también una tendencia a incrementarse; esto se observó en el componente primario N19, principal P36 y componente tardío N60, pero sólo como efecto de la segunda dosis de trazodona. El componente primario P8, mostró una disminución por la administración de la trazodona. Ninguno de estos cambios fué significativo.

Los componentes del potencial provocado en LSI, mostraron un incremento por la administración de trazodona, siendo significativo en el componente primario N12 y en el componente principal P30, dicho cambio fué más pronunciado por la administración de la segunda dosis de trazodona. Sin embargo el componente primario P6, mostró una disminución, sin ser significativa. Por otro lado, los componentes del potencial provocado en LSD mostraron cambios variados: el componente N5 aumentó, siendo significativo, el componente P11 se incrementó, los componentes N20 y P100 sólo se incrementaron con la administración de la primera dosis de

trazodona.

Lo anterior indica que la trazodona produce una tendencia a disminuir los componentes del potencial provocado de la amígdala basolateral y aumentar los del hipocampo. En tanto que los componentes del potencial provocado en LSI aumentaron, siendo significativos dos de ellos; y en algunos componentes del potencial provocado en LSD mostraron un incremento y en otros una disminución.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

El hallazgo de potenciales provocados por estimulación del bulbo olfatorio registrados en la amígdala, hipocampo y núcleos septales, se fundamenta en conexiones anatómicas bien establecidas entre estas estructuras. Aunque no todas las conexiones son de tipo directo.

El bulbo olfatorio proyecta, a través de la estria olfatoria lateral, directamente a la amígdala, a la corteza entorrinal y, a través de la estria olfatoria medial e intermedia, a la región septal. El bulbo olfatorio proyecta al hipocampo, a través de la corteza entorrinal, en forma indirecta. A su vez, la amígdala proyecta al bulbo olfatorio, al septum y a la corteza piriforme. El hipocampo y el septum están interconectados a través del fornix y la fimbria.

De acuerdo con los resultados expuestos en el presente trabajo, las latencias a los componentes principales de los potenciales provocados, indican que la activación del bulbo olfatorio llega primero a los núcleos septales (LSI y LSD), luego a la amígdala y finalmente al hipocampo. De acuerdo

con las observaciones de otros autores, la ruta de conducción se establecería de manera cuasi directa hacia los núcleos septales, a partir de los cuales la información se transmitiría hacia el complejo amigdalino y al hipocampo. De hecho se ha establecido que las conexiones más importantes de los núcleos septales son hacia el hipocampo, en tanto que el complejo amigdalino recibe proyecciones provenientes del bulbo olfatorio de una forma más directa (Kevetter, 1981; Kevetter, 1981a). En otras palabras, los resultados obtenidos sin tratamientos señalan que, efectivamente el uso de la estimulación del bulbo olfatorio cuando se registran estructuras límbicas, podría ser un buen modelo para estudios diversos; tales como los de la acción de fármacos psicotrópicos, ya que estas estructuras están relacionadas anatómicamente y funcionalmente.

Gloor (1955a) realizó estudios electrofisiológicos de la amígdala y encontró que al estimular el grupo basolateral se producía una respuesta en el núcleo septal con una latencia menor de 7 mseg., sugiriendo con esto, que hay fibras amielínicas y con una conexión directa entre el complejo amigdalino y el área septal. Sin embargo Krettek (1978) menciona que las fibras que nacen en la amígdala y terminan en el septum lateral nacen del núcleo cortical posterior y del área amigdalina hipocámpal. Estos resultados

podrían explicar la aparición de los componentes primarios que aparecieron en el potencial provocado en LSD. Sin embargo, para las demás estructuras estudiadas, no se cuenta con elementos en la literatura que permitan establecer una comparación de nuestros resultados con los de otros autores,

Uno de los aspectos más interesantes de la fisiología de las conexiones septo hipocámpicas, se ubica alrededor de la generación de ritmos sincrónicos. De acuerdo a las principales conexiones aferentes y eferentes del hipocampo, se ha establecido un circuito entre el septum e hipocampo, ya que una de las principales entradas de fibras al hipocampo llega al campo CA3; del campo CA3 viajan axones directamente al núcleo septal lateral y de aquí viajan axones que alcanzan nuevamente el hipocampo ventral. Asimismo se ha sugerido que el septum medial actúa como el origen de la descarga celular rítmica, la cual impone la actividad rítmica theta en células hipocámpicas. También se ha encontrado que algunas drogas a bajas dosis, pero suficientes para cambiar aparentemente el EEG hipocámpico, no producen sin embargo un efecto conductual dramático. Así también, la manipulación del EEG hipocámpico por medio de la estimulación eléctrica, no produce cambios en la conducta de acuerdo al cambio producido en el EEG. De esto se puede concluir que los efectos conductuales parecen depender del sitio y de los parámetros de estimulación (Lopes

da Silva, 1978). El uso de las metodologías de tipo "grueso" como el EEG para la evaluación de fármacos, no parece ser el mejor modelo. En cambio el estudio de la actividad unitaria extracelular parece dar datos de mayor relevancia para el estudio del mecanismo de acción de compuestos con potencia psicotrópica.

Una de las conclusiones más relevantes del presente estudio radica en la posibilidad de establecer efectos diferenciales de dos fármacos, ambos de amplio uso en la clínica para el tratamiento de la depresión, pero al parecer conteniendo mecanismos de acción diferentes. En efecto, la clorimipramina produjo en términos generales una disminución de la magnitud de los potenciales provocados por estimulación del bulbo olfatorio en los registros de la amígdala e hipocampo. En cambio, la inyección de este compuesto se asoció con un aumento en la magnitud de los potenciales provocados en los núcleos septales. Lo que estos resultados sugieren es que este antidepresivo podría establecer su mecanismo de acción mediante una acción combinada sobre estructuras límbicas que se encuentran íntimamente relacionadas, produciendo cambios diferentes, los cuales en su conjunto podrían dar lugar a fenómenos complementarios que podría contribuir a explicar las acciones de este fármaco sobre la conducta.



Por otro lado, la inyección de trazodona, solamente se relacionó con efectos semejantes a los de la clorimipramina, en el registro de los potenciales provocados de la amígdala. Mientras que en las demás estructuras, pareció inclusive presentarse la acción opuesta. Es decir, siendo dos compuestos antidepressivos que tienen acciones semejantes sobre la conducta, parecen tener acciones diferentes sobre la excitabilidad de ciertas estructuras del sistema límbico. Sin embargo, el común denominador es la acción sobre la amígdala basolateral.

Goddard (1964) reportó que una lesión bilateral de la amígdala produce frecuentemente animales "deprimidos". Sin embargo, en reportes más recientes, se indica que la lesión de la amígdala produce una reducción en el contacto social y una disminución en la emocionalidad, produciendo un animal manso y plácido, sin hacer referencia al término más complejo que es la depresión. En tanto que lo contrario sucede cuando la lesión ocurre en el área septal (Jonason, 1971; Issacson, 1982). La conducta sexual también es alterada por la lesión amígdalina, causando un decremento. La estimulación de la amígdala en ratas, produce una reacción de defensa o agresividad en el animal, por lo cual en muchas ocasiones se ha considerado a la amígdala como un "centro de furia".

Por otra parte, la lesión septal en el animal produce el "síndrome septal", el cual está caracterizado por un incremento en la reacción de furia e hiperemocionalidad después de la cirugía, aunque desaparece con el tiempo. Esto está en contraste con la "hiperemocionalidad de larga duración" encontrado después de lesiones del núcleo ventromedial del hipotálamo y del bulbo olfatorio. En otros experimentos se ha reportado que la lesión septal disminuye la dominancia en animales que han sido socialmente dominantes antes de la cirugía. Algunos estudios han reportado resultados de placidez y sumisión cuando el daño es restringido en el área septal medial o dorsolateral; en tanto que otros autores indican que el área ventral septal al ser dañada, produce irritabilidad (Issacson, 1982).

A consecuencia de la observación de que los experimentos de lesión y de estimulación de la amígdala y de los núcleos septales, parecen indicar que se trata de estructuras al parecer antagónicas, entonces es posible sugerir que los antidepressivos estudiados actúan, ya sea mediante un proceso de inhibición de la actividad amigdalina, lo que daría pie a una desinhibición septal, como sería el caso para la clorimipramina o bien mediante la acción combinada adicional de producir un incremento de la excitabilidad de los núcleos septales, tal sería el caso para

la clorimipramina y la trazodona.

Por otro lado, desde hace tiempo, se ha establecido la participación de las estructuras límbicas relacionadas con el bulbo olfatorio en el proceso de la depresión, por lo menos a un nivel empírico. Se ha encontrado (De Olmos, 1978) que el bulbo olfatorio juega un papel importante y complejo, como es el mantener un cierto grado de homeostásis en ciertas conductas especialmente relacionadas con la reproducción, alimentación y reacciones emocionales.

La ablación o estimulación eléctrica del bulbo olfatorio en ratas, produce el "síndrome de bulboctomía" caracterizado por alteraciones en el comportamiento, como incremento en la irritabilidad, agresión, reducción del contacto social, hipoactividad de la copulación y alteración de los patrones diarios del consumo de comida (Jesberg, 1986; Cain, 1974). Asimismo, la lesión bilateral del bulbo olfatorio, produce cambios en la conducta exploratoria y huida pasiva (O'Neill, 1987).

Cain (1974a) reporta que si la bulboctomía produce irritabilidad, va a depender de que áreas estén dañadas dentro y caudales al bulbo olfatorio, y menciona que existe un importante sistema neuronal compuesto de la estria

terminal y del complejo amigdalino, los cuales funcionan para modular la irritabilidad y la furia. Sin embargo Tyffany (1979) menciona que son dos las conductas emocionales que se afectan con la bulboctomía olfatoria. Por un lado causa un decremento en la respuesta de defensa y por otro un incremento en la irritabilidad. Mas recientemente Jesberg (1986), confirma que al eliminar el bulbo olfatorio principal altera el funcionamiento neuronal en áreas cerebrales involucradas con la regulación emocional y homeostática.

La lesión del bulbo olfatorio ha sido útil como modelo de depresión, puesto que varias conductas posteriores a la bulboctomía son semejantes a las conductas de un paciente con depresión mayor (ver apéndice 3). De hecho, Cairncross y col. (1979) encontraron que la administración de drogas antidepresivas invierte el déficit conductual de ratas bulboctomizadas y que el tiempo de curso de la acción de la droga es semejante en el tratamiento de antidepresivos en pacientes humanos.

El incremento de la irritabilidad debida a la destrucción del núcleo olfatorio anterior, se ha explicado como resultado de una liberación de la inhibición tónica de regiones caudales del cerebro, o una supersensibilidad por denervación (Cain, 1974). Mas adelante Tyffany en 1979,

confirma que el bulbo olfatorio tiene una importante influencia tónica sobre la conducta emocional. Esta influencia tónica puede ocurrir independientemente del proceso sensorial y parece ser crítica para la expresión normal de la conducta emocional o de defensa de la rata.

Finalmente, ha sido un tema largamente debatido el significado de los cambios de la amplitud de los potenciales provocados. Por ejemplo, para Amassian (1964) quien estudió la relación entre los cambios de los potenciales provocados con el estado de la excitabilidad de la membrana celular, encontró que la disminución de la amplitud de los potenciales provocados, se relaciona con un aumento de la excitabilidad de ese sitio.

Sin embargo, los resultados expuestos a lo largo del presente trabajo, tuvieron como control, el enfriamiento del bulbo olfatorio. Es decir, se aplicó una maniobra que largamente se ha aceptado que produce inactivación neuronal. La diferencia con la postura de otros autores, radica en que esta maniobra produce inactivación del sitio que se está estimulando. En consecuencia es posible asumir, ya que en todos los casos el enfriamiento del bulbo olfatorio se asoció a un abatimiento significativo, que la disminución de la amplitud de los potenciales provocados, podría estar

reflejando un proceso de inhibición de la vía estudiada, pero tomando en cuenta que el abatimiento se origina en el sitio estimulado, aunque se observa en el núcleo del cual se está obteniendo el registro. Por todo lo anterior, es posible concluir que la clorimipramina podría establecer su mecanismo de acción mediante un efecto combinado sobre varias estructuras: inhibiendo la amígdala basolateral y el hipocampo, lo que se relacionaría con una facilitación de la actividad de los núcleos septales. Mientras que la trazodona compartiría la acción inhibitoria sobre la amígdala y sobre LSD y aún a dosis bajas, sobre el hipocampo. Pero no es así sobre el LSI. De cualquier manera estos resultados son tomados con cautela, ya que la acción terapéutica de los antidepresivos se establece con el tratamiento crónico, por lo que sería necesario el empleo del modelo experimental utilizado en esta tesis, pero en animales bajo tratamiento crónico con antidepresivos.

## BIBLIOGRAFIA

- Aghajanian, G. K.; Wang, R. A. Fisiología y farmacología de las neuronas serotoninérgicas centrales. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. España, ESPAX, Lipton, M. A.; Di Mascio, A.; Killam, K. F. 1982 p. 211-224.
- Alcalá, V. Activación progresiva septal producida por la impregnación de un antidepresivo tricíclico (clorimipramina). Tesis Licenciatura. Facultad de Psicología, UNAM. México, 1985.
- Alcalá, V. Efecto de la administración aguda y de la asociación de diversos tratamientos antidepresivos sobre la actividad unitaria del área septal de la rata. Tesis Maestría. Facultad de Psicología, UNAM. México, 1988.
- Axelrod, J.; Whitby, L. G. y Hertting, G. Effect of psychotropic drugs on the uptake of H<sub>3</sub>-norepinephrine by tissues. Science, 133:383-384, 1961.
- Amassian, V. E.; Waller, H. J. and Macy, J. Neural mechanisms of primary somatosensory evoked potential. Annals, New York Academy of Sciences, 1964. 112, 5-32.
- Baldessarini, R. J. Las drogas y el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. En Goodman, A.; Goodman, L. S. and Gilman A. (eds.). Las bases farmacológicas de la terapéutica. Medica panamericana, México, 1982 p.p. 394-448.
- Baldesarini, R. J. Las bases biomédicas de la depresión y su tratamiento. La Prensa Médica Mexicana, México, 1986.
- Barber, P. G. and Field, P. M. Autoradiographic demonstration of afferent connections of the accessory olfactory bulb in the mouse. Brain Res. 85:201-203, 1975.
- Bargman. The Rhinencephalon and related structures. Prog. Brain Res. 3:237-244, 1963.
- Barradas, A. Efectos electrofisiológicos de la clorimipramina sobre los núcleos septales de rata con encéfalo aislado. Tesis Licenciatura. Facultad de Psicología, UNAM. México, 1988.

- Ben-Ari, Y.; Zigmond, R. E.; Moore, K. E. Regional distribution of tyrosine hydroxylase, norepinephrine and dopamine within the amygdaloid complex of the rat. *Brain Res.* 87:96-101, 1975.
- Ben-Ari, Y.; Kanazawa, I. and Zigmond, R. E. Regional distribution of glutamate decarboxylase and gaba, within the amygdaloid complex and stria terminalis system of the rat. *J. Neurochem.* 26:1279-1283, 1976.
- Bernstein, H. and Moyer, K. E. Aggressive behaviour in the rat. Effects of isolation and olfactory bulb lesion. *Brain Res.* 20:75-84, 1970.
- Brownstein, M.; Saavedra, J. M. and Palkovits, M. Norepinephrine and dopamine in the limbic system of the rat. *Brain Res.* 79:431-436, 1974.
- Brunjes, P. C.; Frazier, L. L. Maturation and plasticity in the olfactory system of vertebrates. *Brain Res. Rev.* 11:1-45, 1986.
- Cain, D. P. The role of the olfactory bulb in limbic mechanisms. *Psychological Bull.* 81(10):654-671, 1974.
- Cain, D. P. Olfactory bulbectomy: Neural structures involved in irritability and an aggression in the male rat. *J. Comp. and Physiol. Psychol.* 86:213-220, 1974A.
- Cowan, W. M.; Raisman, G.; Powell, T. P. The connexions of the amygdala. *J. Neurol. Psychiat.* 28:137-151, 1965.
- Cragg, B. G. Responses of the hippocampus to stimulation of the olfactory bulb and of various afferents nerves in five mammals. *Exp. Neurol.* 2:5547-572, 1960.
- Crouch, J.; Mc Clintic, R. *Principios de anatomia humana.* Limusa, México. 1973, p.p. 27-32.
- Cruz, H. R. *Nervios craneales y algunas consideraciones clinicas.* Century, México. 1984, p.p. 1-11.
- De Olmos, J. S. and Ingram W. R. The projections field of the stria terminalis in the rat brain. An experimental study. *J. Comp. Neurol.* 146:303-334, 1972.
- De Olmos, J. S.; Hardy, H.; Heimer, L. The afferent connections of the main and the accessory olfactory bulb formations in the rat: An experimental HRP study. *J. Comp. Neurol.* 181:213-244, 1978.



Duncan, G. E.; Breese, G. R.; Criswell, H. C.; Stumpf, W. E.; Muller, R. A.; Covey, J. B. Effects of antidepressant drugs injected into the amygdala on behavioral responses of rats in the forced swim test. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 238(2):758-762, 1986.

Fonberg, E. Changes in conditioned performance and general behaviour produced by imipramine treatment in dogs. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 31(4):437-450, 1979.

Garder, L. and Malmo, 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.

Girgis, M. The Rhinencephalon. *Acta Anat.* 76:157-199, 1970.

Girgis, M. Neural substrates of limbic epilepsy. Green Inc. USA, 1981. p.p. 3-29

Glassman, A. The newer antidepressant drugs and their cardiovascular effects. *Psychopharmacol Bull.* 20(2):272-279, 1984.

Gloor, P. Electrophysiological studies on the connection of the amygdaloid nucleus in the cat. Part I: The neuronal organization on the amygdaloid projection system. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 7:223-242, 1955.

Gloor, P. Electrophysiological studies on the connection of the amygdaloid nucleus in the cat. Part II: The electrophysiological properties of the amygdaloid projection system. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 7:243-264, 1955A.

Goddard, G. V. Functions of the amygdala. *Psychological Bull.* 62 (2):89-109, 1964.

Guzman-Flores, C.; Alcaráz, M.; Fernández-Guardiola A. A rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Bol. Inst. Estud. Med. Biol.* 16:29-31, 1958.

Henry Ey.; Bernald, P.; Brisset, Ch. *Tratado de psiquiatría.* Emsson, México. 1980, p.p. 224-243.

Horovitz, E. P. Relationship of the amygdala to the mechanisms of action of two types of antidepressant (thizone and imipramine) *Rev. Advanc. Biol.* 8:21-31, 1966.

- Huang, Y. H. Chronic desipramine treatment increases activity of noradrenergic postsynaptic cells. *Life Science* 25:709-716, 1979a.
- Huang, Y. H. Net effect of acute administration of desipramine on the locus coeruleus-hippocampal system. *Life Science* 25:739-746, 1979.
- Insausti, R.; Amaral, D. G.; Cowan, W. M. The entorhinal cortex of the monkey: III. Subcortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 264(3):396-408, 1987.
- Issacson, R. L. *The limbic System*. Plenum Press, USA, 1976.
- Issacson, R. L. *The limbic system*. Plenum Press, USA, 1982.
- Ito, N.; Ishida, H.; Miyakawa, F. and Naito, H. Microelectrode study of projections from the amygdaloid complex to the nucleus accumbens in the cat. *Brain Res.* 67:338-342, 1974.
- Jacobowitz D. M. and Palkovits M. Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterase containing neurons in the rat. I. Forebrain (telencephalon, diencephalon). *J. Comp. Neurol.* 157:13-28, 1974.
- Jalfre, M.; Porsolt, R. D. Antidepressant and the limbic system. In *Psychopharmacology of the limbic system*. Trimble, M. R. and Zarifian, E. (eds.). Oxford University, Press Oxford. 1984, p.p. 198-208.
- Jasberg, J. A.; Richardson, J. S. Effects of antidepressant drugs on the behavioral of olfactory bulbectomized and sham-operated rats. *Behav. Neurosci.* 10(2):256-274, 1986.
- Jonason, K. R.; Enloe, L. J. Alterations in social behaviour following septal and amygdaloid lesions in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 75:286-301, 1971.
- Kevetter, G. A. and Winans, S. S. Connections of the corticomedial amygdala in the Golden Hamster. I Efferents of the "vomeronasal amygdala". *J. Comp. Neurology.* 197:81-98, 1981.
- Kevetter, G. A. and Winans, S. S. Connections of the corticomedial amygdala in the Golden Hamster. II Efferents of the "olfactory amygdala". *J. Comp. Neurology.* 197:97-111, 1981A.

- Klein, D. F. Endogenomorphic depression. Arch. Gen. Psychiat. 31:447-454, 1974.
- Kosel, K. C.; Van Hoesen, G. W.; West, J. R. Olfactory bulb projections to the parahippocampal area of the rat. J. Comp. Neurol. 198:467-482, 1981.
- Krettek, J. E. and Price, J. L. Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat. J. Comp. Neurol. 178:225-254, 1978.
- Leshner, A. I.; Remler, M.; Biegon, A.; Samuel, D. Desmethyl-imipramine (DMI) counteract learned helplessness in rats. Psychopharmacol 66:207-208, 1979.
- Lindvall, O. Mesencephalic dopaminergic afferent to the lateral septum nucleus of the rat. Brain Res. 87:89-95, 1975.
- Lindvall, O. and Bjorklund A. Dopamine and norepinephrine-containing neuron systems: Their anatomy in the rat brain. In Chemical neuroanatomy. Emson P.C. (ed) Raven Press N.Y. USA. 1983, p.p. 229-254.
- Lopes da Silva F. H. and Arnolds D. E. A. T. Physiology of the hippocampus and related structures. Ann. Rev. Physiol. 40:185-216, 1978.
- López, A. L. Anatomía funcional del sistema nervioso. Limusa. México. 1983, p.p. 563-590.
- Maclean, P. D. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 4:407-418, 1952.
- Macrides, F. and Davis, B. J. The olfactory bulb. In Chemical neuroanatomy. Emson, P.C. (ed.) Raven press N.Y., USA. 1983, p.p. 391-426
- Marván, M. L. Efectos fisiológicos sobre los núcleos septales de la rata bajo tratamiento crónico con tres terapias antidepressivas. Tesis Maestría. Facultad de Psicología, UNAM. México. 1987.
- McCarley, R. W. Rem sleep and depression: common neurobiological control mechanisms. Am. J. Psychiat. 139(5):565-570, 1982.

McDonald, A. J. Projections of the intermediate subdivision of the central amygdaloid nucleus to the bed nucleus of the stria terminalis and medial diencephalon. *Neurosci. Lett.* 95(3):285-290, 1988.

Maibach, C. R. and Siegel A. Efferent connection of the hippocampal formation in the rat. *Brain Res.* 124:197-224, 1977.

Murphy, G. M. Jr.; Inger, P.; Mark, K.; Lin, J.; Morrice, W.; Gree, C.; Gan, S.; Korp, B. Volumetric asymmetry in the human amygdaloid complex. *J. Hirnforsch* 28(3):281-289, 1987.

Olds, J. and Milner, P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physio. Psychol.* 47:419-427, 1954.

O'Neill, B.; O'Connor, W. T.; Leonard, B. E. Depressed neutrophil phagocytosis in the rat following olfactory bulbectomy reversed by chronic desipramine treatment. *Med. Sci. Rev.* 15(5):267-268, 1987.

Ottersen, P. O. Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat and cat. II: Afferents from the hypothalamus and the basal telencephalon. *J. Comp. Neurol.* 194:267-289, 1980.

Ottersen, P. O. Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat with some observations in the cat. III: Afferents from the lower brainstem. *J. Comp. Neurol.* 202:335-356, 1981.

Ottersen, P. O. Connections of the amygdala of the rat. IV: Corticoamygdaloid and intraamygdaloid connections as studied with axonal transport of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 202: 335-356, 1982.

Paxinos, G. and Watson, C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, N.Y. 1982.

Pichot, P. Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-III. American Psychiatric Association. Masson, México, 1984. pp. 215-235.

Pribram and Kruger, L. Functions of the "olfactory brain". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 58:109-138, 1954.

Raisman, G. The connection of the septum. *Brain* 89:317-349, 1966.

Raisman, G. An experimental study of the projections of the amygdala to the accessory olfactory bulb and its relationship to the concept of a dual olfactory system. *Exp. Brain Res.* 14:395-408, 1972.

Raisman, G. Cowan, W. M. and Powell T. P. S. An experimental analysis of the efferent projection of the hippocampus. *Brain* 89:83-108, 1966a.

Rall, W.; Shepherd, G. M.; Reese, T. S. and Brightman, M. W. Dendrodendritic synaptic pathway for inhibition in the olfactory bulb. *Exp. Neurol.* 14:44-56, 1966.

Ramon-Moliner, E. The reciprocal synapses of the olfactory bulb: Questioning the evidence. *Brain Res.* 128:1-20, 1977.

Rao, Z. R.; Shiosaka, S.; Tohyama, M. Origin of cholinergic fibers in the basolateral nucleus of the amygdaloid complex by using sensitive double-labeling technique of retrograde biotinized tracer and immunocytochemistry. *J. Hirnforsch.* 28(5):553-560, 1987.

Rislet, L. A. and Taylor, D. P. Pharmacology and Neurochemistry of trazodone. *J. Clin. Psychopharmacol. suppl.* 1:17-22, 1981.

Richardson, J. S. and Jesberg, J. A. Models for the experimental analysis of depression. *Acta Psychiat. Belg.* 86:733-747, 1986.

Saavedra, J. M.; Brownstein, M. and Palkovits, M. Serotonin distribution in the limbic system of the rat. *Brain Res.* 79:437-441, 1974.

Saunders, R. C.; Rosence, D.L. A comparison of the afferents of the amygdala and the hippocampal formation in the rhesus monkey: I. Convergence in the entorhinal prorrhinal and perirrhinal cortices. *J. Comp. Neurol.* 271(2):153-184, 1988.

Saunders, R. C.; Rosene, D. L.; Van Hoesen, G. W. Comparison of the afferents of the amygdala and the hippocampal formation in the rhesus monkey: II. Reciprocal and non-reciprocal connections. *J. Comp. Neurol.* 271(2):185-207, 1988A.

Shepherd, G. M. Synaptic organization of the mammalian olfactory bulb. *Physiological Rev.* 52(4):864-917, 1972.

- Shilkraut, J. J. and Katy S. S. Biogenic amines and emotion. Science, 156:21-30, 1967
- Shiosaka, S.; Sakanaka, M.; Inigaki, S.; Senba, E.; Hara, Y.; Takagi, H.; Kawai, Y. and Tohyama, M. Putative neurotransmitters in the amygdaloid complex with special reference to peptidergic pathway. In Chemical neuroanatomy. Emson, P.C. (ed) Raven press N.Y. USA. 1983, p.p.359-369
- Stephan, H.; Frahm, H. D.; Baron, G. Comparison of brain structure volumes in insectivora and primates. VII: Amygdaloid components. J. Hirnforsch. (abst.) 28(3):281-289, 1987.
- Sugrue, M. F. Do antidepressants possess a common mechanism of action? Biochemical Pharmacology 32(12):1811-1817, 1983.
- Swanson, L. W. and Cowan W. M. An autoradiographic study of the organization of the efferent connection of the hippocampal formation in the rat. J. Comp. Neurol. 172:49-84, 1977.
- Swanson, L. W. and Cowan W. M. The connection of the septal region in the rat. J. Comp. Neurol. 186:621-656, 1979.
- Tyffany, P. B.; Mollenaver, S.; Plotnik R.; White, M. Olfactory bulbectomy: emotional, behaviour and defense responses in the rat. Physiology and Behaviour 22:311-317, 1979.
- Walaas, I. The Hippocampus. In Chemical Neuroanatomy. Emson (ed) Raven Press. N. Y. 1983. pp. 337-358
- Williams and Warwick. Anatomia. Barcelona, Salvat. 1985. P.P. 96-110
- Yokota, T.; Reeves, A. G.; McLean, P. D. Differential effects of septal and olfactory volleys on intracellular responses of hippocampal neurons in awake, sitting monkeys. J. Neurol. Physiol. 33:96-107, 1970.

## APENDICE 1.

## DESARROLLO EMBRIONARIO DEL RINENCEFALO.

El bulbo olfatorio es de gran tamaño en los reptiles. En contraste, en los primates, el tamaño es reducido en comparación al resto de la masa encefálica. Esta observación tiene relevancia desde el punto de vista de la jerarquización de sistemas sensoriales que ocurre en las diferentes especies animales.

El desarrollo embrionario del bulbo olfatorio se puede dividir en dos partes: por un lado el desarrollo de las capas celulares y por el otro, la estructura del bulbo olfatorio.

Una vez formado el tubo neural dentro del embrión, sufrirá la invaginación de sus paredes formando tres vesículas primarias: prosencéfalo, mesencéfalo y romboencéfalo, de éstas derivarán las vesículas secundarias: telencéfalo, diencefalo, mesencéfalo, mielencéfalo y metencéfalo. Al mismo tiempo, a lo largo del tubo neural se empezarán a diferenciar las crestas

neurales y la placoda primitiva.

Del telencéfalo van a derivar los hemisferios cerebrales, corteza cerebral, cuerpo estriado y rinencéfalo; del diencefalo van a derivar el epitálamo, tálamo e hipotálamo; a partir del mesencéfalo se formarán los pedunculos cerebrales, el tectum, incluyendo colículos superiores e inferiores. El metencéfalo dará origen a la protuberancia anular y cerebelo; y finalmente del mielencéfalo derivará el bulbo raquideo o médula oblongada.

Así el rinencéfalo va a derivar de la primera vesícula secundaria, del telencéfalo. En particular, el bulbo olfatorio derivará de la parte ventrorostral del telencéfalo, en el cual, alrededor de la quinta semana, se formará un divertículo hueco unido al hemisferio por un corto pedículo. A medida que la cabeza aumente de tamaño el divertículo crecerá hacia adelante, perdiendo su cavidad y, convirtiéndose en el bulbo olfatorio sólido. Al alargarse el pedículo, constituirá la cintilla olfatoria y la porción del suelo del hemisferio, que constituirá el área piriforme (Brunjes, 1986; Gray, 1985).

Cabe mencionar que en mamíferos no primates existe un divertículo hueco recubierto por un epitelio especializado, llamado órgano vomeronasal, del cual emergen fibras que forman



el nervio vomeronasal que termina en un bulbo olfatorio accesorio, el cual esta situado en la porción dorsomedial del bulbo olfatorio principal.

Se ha encontrado en embriones humanos la existencia de un bulbo olfatorio accesorio y nervio vomeronasal, sin embargo ambas estructuras degeneran al madurar el sistema nervioso (Williams, 1985; Brunjes, 1986).

De las crestas neurales se van a derivar ganglios nerviosos. En tanto que la placoda primitiva, caracterizada principalmente por epitelium pseudoestratificado, va a sufrir una segmentación en un número de regiones placodales, entre otras la placoda olfativa, de la cual derivará la cavidad nasal y muchos de sus tipos de receptores. Esto será debido a la proliferación que sufrirá el mesodermo sobre los bordes lateral y medial de la placoda, provocando así una invaginación para formar la fosa nasal.

Una vez formada la fosa nasal comensará a diferenciarse las células receptoras (Brunjes, 1986).

Cuschieri y Bannister (1975) dividen la maduración de los receptores olfatorios en cinco etapas. Al principio ocurre una proliferación celular dentro de la placoda olfatoria; más

adelante aparecerá la formación de un proceso axonal marcando la diferenciación inicial de las células receptoras; en consecuencia aparece la formación de dendritas receptoras, con lo que se establece la diferenciación de las células bipolares e iniciación de la cilia. Posteriormente ocurrirá la diferenciación final de los receptores y la maduración de la cilia, con lo que finalmente se llegará al desarrollo de la mucosa e identificación de elementos de soporte.

Pocos días después, dentro del bulbo olfatorio principal y accesorio, en el campo intermedio, se podrá observar una numerosa cantidad de neuronas jóvenes que se distinguirán posteriormente en células mitrales y en células de penacho. Unos días antes de la vida postnatal, las células periglomerulares y las granulares se formarán simultáneamente; y sólo se observará una maduración celular y un gran crecimiento del bulbo olfatorio, cuando llegue el inicio de la vida postnatal (Brunjes, 1986).

Mientras se esta formando el divertículo hueco que formará el bulbo olfatorio, el telencéfalo continuará creciendo. Al principio, el crecimiento se realizará más activamente en el suelo y en la parte vecina de la pared externa del hemisferio en desarrollo, observandose elevaciones formadas por el cuerpo estriado rudimentario, que se abultarán

en la cavidad del ventriculolateral. A partir de aquí se podrá diferenciar la cabeza del núcleo caudado y caudalmente, el complejo amigdalino.

Alrededor del final del segundo mes, el hemisferio se agrandará más, cubriendo y ocultando la cara externa del diencéfalo (porción talámica). El tálamo crecerá y se acercará al cuerpo estriado, quedando de esta forma unidos el telencéfalo y el diencéfalo, para dar paso así a fibras que se proyectaran entre ambas subdivisiones.

La primera parte de la corteza que se diferenciará será el área cortical o palial que bordea al agujero interventricular. Por debajo y adelante de este, se formará parte del área piriforme. Alrededor de esta región las células del palio o corteza en desarrollo proliferarán y la pared del hemisferio se va a engruesar produciendo una elevación. Esta elevación constituirá el hipocampo, que aparece primero sobre la pared interna del hemisferio, por encima del área situada por delante de la lámina terminal y que se extenderá gradualmente hacia atrás hacia la región del polo temporal, donde se unirá finalmente con el área piriforme.

En tanto que el desarrollo de las comisuras provocará una importante modificación en la pared interna de los

hemisferios cerebrales. El cuerpo calloso surgirá a partir de una masa gruesa, el área precomisural, que une los dos hemisferios cerebrales alrededor y por encima de la comisura anterior. El crecimiento del tronco del cuerpo calloso producirá una diferenciación de zonas corticales, entre ellas el septum pelucidum.

## APENDICE 2

## FUNCION SENSORIAL DEL BULBO OLFATORIO

La forma de estimulación de sustancias odoríferas sobre las células receptoras del bulbo olfatorio, ha tenido una serie de controversias. Se ha propuesto una teoría estructural que menciona, que es la estructura química de la sustancia odorífera la que estimula las células receptoras; y la teoría de la radiación que establece, que es la energía luminosa de las sustancias odoríferas la que estimula las células receptoras. No obstante que, independientemente de cual teoría se acepte, al estimular los receptores olfatorios generaran su correspondiente potencial de receptor, para generar así una descarga en la fibra nerviosa sensorial.

Es interesante indicar que el sistema sensorial olfativo, es el único cuyas células receptoras son también la célula nerviosa sensorial primaria. Es decir, la dendrita de la célula nerviosa, que es una célula bipolar; da lugar a pequeños cilios que terminan en la mucosa nasal; estas terminales ciliadas van a constituir el receptor propiamente dicho. En tanto que el axón de esta célula nerviosa se emitirá

dentro del bulbo olfatorio reuniéndose junto con otros miles de axones para formar un glomérulo.

#### Organización sináptica.

Dentro del bulbo olfatorio se pueden distinguir cinco capas celulares:

1. Campo glomerular: está caracterizado por la llegada de terminales axónicas de las células receptoras bipolares originadas en la mucosa olfatoria; estos axones harán sinapsis con las dendritas primarias de las células mitrales y de penacho, formando glomérulos (pequeñas conglomeraciones sinápticas). Se van a localizar también algunos cuerpos de células de penacho, las cuales se dividen en tres: externas (localizadas en la mitad externa del campo plexiforme externo), intermedias e internas (localizadas en la mitad interna del campo plexiforme externo).
2. Campo plexiforme externo: contiene principalmente sinapsis entre dendritas secundarias de células mitrales y de penacho con células granulares.
3. Campo de células mitrales: contiene los somas de células mitrales.

4. Campo plexiforme interno: se van a observar axones de las células mitrales y de penacho, y algunos somas de células granulares.
5. Campo de células granulares: caracterizada principalmente por somas de células granulares.

Williams y Warwick (1985) mencionan otra capa que sería la cintilla olfatoria, característica principal de mamíferos primates, en el embrión humano sería la cavidad del bulbo olfatorio terminal (ventrículo olfatorio).

El bulbo olfatorio accesorio está constituido por las mismas capas del bulbo olfatorio principal, pero con una reducción en el campo plexiforme externo y con un número menor de células de penacho y mitrales (Macrides, 1983).

Como ya se mencionó las células receptoras del sistema olfatorio son las células bipolares, las cuales del extremo dendrítico, (caracterizado por cilios) recibirá la información del medio ambiente en la mucosa olfatoria; ésta pasará al soma y finalmente al axón amielínico el cual se emitirá a los orificios de la lámina cribosa del etmoides, así quedara formado el primer nervio craneal o nervio olfatorio, el cual realizará una sinapsis con dendritas primarias de células

mitrales y de penacho.

Las células periglomerulares localizadas en la periferia de los glomérulos realizan una sinapsis dendrodendrítica con dendritas primarias de células mitrales y de penacho. Esta sinapsis puede ser recíproca o en serie. La primera es de una célula periglomerular a una célula mitral (o de penacho) y de ésta a la misma célula periglomerular. Y la sinapsis en serie es de una célula periglomerular a una mitral (o de penacho) y de ahí a otra célula periglomerular. Estos dos tipos de conexiones se consideran intraglomerulares ya que se localizan dentro de un glomérulo.

Se ha encontrado que las células mitrales y de penacho ejercen una influencia excitatoria sobre células periglomerulares y éstas, a su vez una influencia inhibitoria sobre células mitrales y de penacho; esto es, las células periglomerulares realizan un control de la excitabilidad neuronal en el campo glomerular o bien modifican la entrada de la información periférica (Macrides, 1983; Brunjes, 1986). Por otro lado, el axón de la célula periglomerular hará una conexión interglomerular, ya que viajará lateralmente en el campo glomerular para realizar una sinapsis axodendrítica sobre otras células mitrales o de penacho, cerca del borde de algún glomérulo sin penetrarlo (Shepherd, 1972).



Las dendritas secundarias de las células mitrales y de penacho, localizadas horizontalmente en el campo plexiforme externo, realizan una sinapsis recíproca dendrodendrítica con las gémulas de las células granulares. Mientras que el axón de las células granulares se emite en forma apical para realizar nuevamente una sinapsis con las dendritas secundarias de células mitrales y de penacho (Macrides 1983).

Rall (1966) hace referencia que las células granulares realizan una sinápsis dendrodendrítica con las células mitrales y de penacho y, que no hay una conexión axodendrítica.

De esta forma las células mitrales, y granulares forman un circuito: la dendrita secundaria de una célula mitral realiza una sinapsis dendrodendrítica con una célula granular en tanto que el axón de ésta a su vez, realizará una sinapsis axodendrítica con la dendrita secundaria de la misma célula mitral; este mismo circuito se forma con las células de penacho. Esta interacción recíproca de contactos sinápticos se localiza principalmente en la capa plexiforme externa.

Se ha encontrado (Rall, 1966; Macrides, 1983; Brunjes, 1986) que las dendritas de células mitrales (o de penacho) sinápticamente excitan a las dendritas de células granulares y el axón (o dendrita) de éstas sinápticamente inhiben dendritas

de células mitrales (o de penacho). Este es el segundo grupo de actividad neuronal que controla la excitabilidad de la entrada periférica antes de ser mandada a estructuras internas. Se puede concluir que las células periglomerulares y granulares ejercen un control inhibitorio sobre células mitrales y de penacho.

Otras células que se localizan en el bulbo olfatorio son:

A. células multipolares de axón corto localizadas en el campo de células granulares, campo plexiforme interno y campo de células mitrales.

B. células de Van Gehuchten, localizadas en el campo plexiforme interno, campo de células mitrales y campo plexiforme externo.

C. células superficiales de axón corto localizadas en la región periglomerular y superficie del campo plexiforme externo, estas realizan un mecanismo desinhibitorio sobre el campo glomerular (Macrides, 1983)

## APENDICE 3

## DEPRESION, MODELOS DE DEPRESION Y ANTIDEPRESIVOS.

La depresión es un término que suele generalizarse y usarse indistintamente en varios estados de tristeza de una persona; sin embargo lo que diferencia a los tipos de depresión son las circunstancias de su aparición, su periodo de estado y su evolución. La depresión en general se caracteriza por tres elementos: por un descenso del estado de ánimo (timia), que termina en inhibición, tanto motora como psicológica y; por la presencia de un "dolor moral" (Ey, 1980).

Las depresiones se han clasificado en varios grupos, dos de ellos siendo generales, es la depresión neurótica y la depresión mayor. El manual de diagnóstico DSM-III, incluye ambas depresiones dentro de los "Trastornos afectivos"; en tanto que ICD-9 separa ambos trastornos: la depresión mayor la incluye dentro de las "psicosis afectivas" dentro de los "Trastornos mentales"; en tanto que incluye a la depresión neurótica dentro del grupo de "Trastornos neuróticos, trastornos de la personalidad y otros trastornos mentales no psicóticos". Ambos manuales, además incluyen para cada tipo, otras subcategorías (Pichot, 1984).

En particular el DSM-III clasifica a los trastornos afectivos en trastornos afectivos específicos, en esta se incluye la neurosis depresiva; en trastornos afectivos atípicos y trastornos afectivos mayores. En esta última se encuentra el trastorno bipolar (depresión con presencia de algún episodio maniaco) y la depresión mayor que no debe incluir algún episodio maniaco.

La depresión neurótica o depresión reactiva sobreviene fácilmente por una predisposición de la personalidad de base del sujeto (neurosis infantil). Las características típicas de esta depresión es la presencia de ansiedad, no hay pérdida de la realidad, se queja de su astenia y de impotencia; comportamiento seudosuicida y complejo de inferioridad o de frustración y a comparación de la depresión mayor, hay una conservación del sueño. El sujeto no aparenta un dolor auténtico, aunque demanda consuelo y compasión. Una forma particular de depresión reactiva es la que sobreviene a continuación de una sobrecarga emocional o repetida (acontecimiento estresante); esta es la depresión de agotamiento.

La depresión mayor es un estado de depresión intenso, con un sentimiento de dolor moral y caracterizado por enlentecimiento e inhibición de las funciones psíquicas y

psicomotoras. El acceso puede sobrevenir sin causa ni ocasión aparente. El sujeto con depresión mayor o melancólico (en el quinto dígito del DSM-III), se puede identificar de la siguiente manera: es un sujeto que puede permanecer sentado, inmóvil, el cuerpo doblegado y la cabeza flexionada hacia adelante; puede mostrar una cara pálida y llevar "la máscara de la tristeza", sus rasgos son caídos, los ojos muy abiertos y con la mirada fija, la frente y el entrecejo fruncidos; a veces presenta agitación psicomotriz. Su tristeza es vital, monótona, profunda, resistente a las sollicitaciones exteriores y pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades. Otra característica es el deseo y búsqueda de la muerte así como la presencia de insomnio.

El EEG del sueño de los pacientes deprimidos es característico por un acortamiento e la latencia del REM, un incremento de la densidad de MOR e incremento de los despertares (McCarley, 1982).

Otras depresiones que podemos encontrar es la depresión involutiva, que se presenta como un síndrome en la preescleridad. Al contrario, se puede observar una depresión en niños de 6 a 8 meses, cuando son separados de su madre durante un periodo suficiente; esta se conoce como depresión anaclítica (Ey, 1980).

El término de depresión hay que separarlo del término de duelo, que aunque manifiesta el mismo estado de ánimo de la depresión mayor, es sin embargo la reacción a la pérdida de un ser amado o de una abstracción equivalente. El duelo no es un estado patológico, es un estado momentáneo que al cabo de algún tiempo desaparece. Para Freud S., la diferencia entre melancolía y duelo es que en la primera, el sujeto tiene una pérdida desconocida, y en la segunda, el mundo aparece desierto y empobrecido ante los ojos del sujeto, ya que tuvo una pérdida significativa para él.

Finalmente podemos encontrar aquellos estados depresivos sintomáticos de una psicosis o de una afección orgánica, esto es, un proceso psicótico sobre el que evoluciona el acceso depresivo o en cuyo cuadro clínico inicia; es decir el estado depresivo no es más que la manifestación de una psicosis, por ejemplo de una esquizofrenia. Las depresiones sintomáticas de una afección orgánica pueden sobrevenir por tumores cerebrales, trastornos vasculares, meningoencefalitis etc.

En resumen, se puede observar que hay varios estados depresivos, pero que sin embargo se distinguen en dos grandes grupos extremos: las crisis de depresión neurotica, resultante de la descompensación de una estructura neurótica anterior; y las grandes crisis de depresión mayor. La primera puede tener

una solución rápida : la psicoterapia, que puede consistir en reeducar al paciente. En este tipo de depresión los pacientes no reaccionan claramente con tratamientos biológicos pero sí pueden servirles para modificar temporalmente el estado "doloroso", pero una vez recuperada su conciencia y vuelto a sus ocupaciones habituales, el sujeto vuelve a encontrar su mundo neurótico.

En cambio el estado de depresión mayor o melancólico, no puede solucionarse con una psicoterapia, estos responden más bien con tratamientos de otro tipo. Se ha postulado que su causa es de origen biológico y para algunos autores hereditario.

Los estados afectivos mayores, han sido objeto de muchas investigaciones neurofisiológicas. Desde 1946, Delay indicó que el estado de ánimo depende de un mecanismo complejo en el que intervienen las interacciones hipotalamocorticales. Por otra parte la regulación tímica es de objeto de una cantidad considerable de estudios y trabajos sobre el papel fisiológico y psicopatológico de las monoaminas cerebrales (serotonina y catecolaminas) pero sin encontrar por el momento una forma coherente y satisfactoria del funcionamiento de estas y de su relaciones con circuitos cerebrales.

Así se ha postulado que la forma de manifestarse la depresión dependerá principalmente de la disminución de las aminas biogénicas ligadas (dopamina, noradrenalina y serotonina). Por ejemplo se dice que la forma angustiosa de la depresión dependerá de la disminución de las catecolaminas libres en el sistema nervioso central junto con el nivel bajo de serotonina, mientras que la disminución de catecolaminas libres junto con una concentración normal de serotonina, provocaría un cuadro clínico de la depresión inhibida. Por otra parte el aumento de las catecolaminas libres originarían las depresiones con agitación psicomotriz (Ey, 1980). Es decir que aunque se conoce parte de la biología de la depresión todavía quedan muchas incógnitas por resolver: ¿cómo acortar la latencia del efecto de los fármacos antidepresivos para obtener una rápida mejoría en pacientes suicidas?, ¿qué circuito neuronal está alterado en estos pacientes? ¿es la herencia un factor predisponente importante en la depresión mayor?

Modelos para el estudio de la depresión.

Con base en lo anterior se han postulado diversas formas para indagar sobre las bases biológicas de la depresión y los efectos que tienen las terapias antidepresivas sobre diversas



estructuras cerebrales.

La mejor forma de observar si una terapia antidepresiva tiene buen efecto, es observar la conducta del sujeto bajo diversos métodos antidepresivos; sin embargo es éticamente imposible poner a prueba las diversas hipótesis que hay sobre la causa de la depresión en los pacientes mismos. Es por esto que muchos investigadores usan como modelos, a los animales (generalmente gatos, ratas y monos) para indagar sobre el mecanismo de acción que tiene las terapias antidepresivas sobre la respuesta conductual y psicofisiológica.

Entre los modelos conductuales se encuentra el estudio del síndrome de separación de monos jóvenes rhesus de sus madres; puesto que estos monos, una vez separados de sus madres, manifiestan patrones conductuales similares de los pacientes deprimidos: alejamiento, retardo psicomotriz, pérdida de apetito y vocalización melancólica. Se ha encontrado que varias de estas reacciones son reducidas por una administración crónica de fármacos antidepresivos. Sin embargo este modelo es más útil para estudiar la ansiedad, puesto que las conductas encontradas por el síndrome de separación en monos rhesus, son comparadas a la ansiedad que presentan niños que son separados de sus madres. (Richardson, 1986)

Otro modelo conductual esta basado en la depresión de agotamiento, este es cuando a un animal (rata) es expuesto a una prolongada situación de estrés, como es correr exhaustivamente. Los animales adoptan un patrón parecido a la depresión, en el cual manifiestan anhedonia (flegides o falta de sentir placer) retardo psicomotor, pérdida de apetito y apatía. Estos rasgos se reducen con la administración de antidepresivos (Leshner, 1979). Sin embargo se ha postulado que este modelo es mas adecuado para estudiar la adaptación al estres (Richardson, 1986).

Porsolt en 1978, reportó un modelo sensible al estudio de los diversos tratamiento antidepresivos, llamado "prueba del nado forzado"; este consiste en introducir una rata en una pequeña tina de agua sin que pueda escapar; al cabo de algún tiempo determinado de actividad de escape, el animal adopta una postura inmóvil. Esta inmovilidad fué propuesta como un reflejo de un bajo estado de ánimo (humor) o una pérdida de la esperanza (estados similares a la depresión mayor en humanos). Esta característica, es reducida por un tratamiento de antidepresivos, por un choque electroconvulsivo, privación del sueño y un enriquecimiento del ambiente.

El modelo bioquímico de la depresión propone que la depresión es causada, en particular, por una disminución de las

aminas biógenas. Esta hipótesis fué propuesta por Schildkraut en 1965. Él planteó que en la depresión hay una deficiencia en la función de los neurotransmisores a nivel de los adrenoreceptores centrales. Las evidencias que hicieron surgir tal hipótesis fueron varias. Una de ellas fué que se había observado que a los sujetos hipertensos que tomaban reserpina, la cual disminuye las catecolaminas cerebrales, mostraban una conducta depresiva; por lo tanto se pensó que aquéllos fármacos que tenían un efecto contrario a la reserpina, podrían ser un buen antidepresivo. Así se empezaron a probar diversos fármacos con efectos agonistas y antagonistas de las aminas biógenas cerebrales, encontrándose algunos buenos resultados y otros contradictorios. El descubrimiento del mecanismo de acción de los antidepresivos (elevación de la concentración de catecolaminas y de serotonina), sugería que existía una deficiencia de monoaminas en los pacientes deprimidos. Asimismo se realizaron estudios sobre la cantidad de metabolitos de los neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos. Aunque sin embargo esto ha dado datos pocos alentadores sobre que neurotransmisores particulares están afectando la depresión.

Finalmente otro modelo que se usa para el estudio de la depresión, es el basado en la hipótesis de que la depresión es causada por un déficit en las estructuras cerebrales. Es

posible pensar, que si el cerebro trabaja como un todo integrado, manteniendo un nivel de homeostásis en sus niveles químicos, entonces al suceder un desequilibrio en estos niveles por la lesión de alguna estructura o por la muerte de algún grupo de neuronas, se puede producir un trastorno en la personalidad del sujeto. Uno de estos modelos es el de ratas bulbotomizadas; a pesar de que el bulbo olfatorio tiene una función sensorial, se ha descubierto que también tiene una función reguladora en estructuras centrales y en los aspectos emocionales (Tyffany, 1979).

Al destruir el bulbo olfatorio las ratas muestran un nivel incrementado de corticosterona plasmática, son hiperirritables, hiperactivas o hipoactivas en situaciones inapropiadas; muestran un déficit en tareas de laberintos, en el aprendizaje de tareas de evitación y de discriminación, una alteración de patrones de alimentación, sueño y conducta sexual. Similares conductas son percibidas en pacientes con depresión mayor. En el cuadro I se comparan las principales conductas de pacientes con depresión mayor y de ratas bulbotomizadas (ref. en Richardson, 1986).

## CUADRO I

PACIENTES CON DEPRESION  
MAYOR

RATAS CON BULBOCTOMIA  
OLFATORIA

1. Humor depresivo	No mensurable
2. Desorden cognitivo ideas verbalizables inapropiadas	No mensurable Conducta mal adaptada
3. Trastornos en el sueño	Anomalías en los patrones de sueño
4. Pérdida de peso	Reducción en la ganancia de peso
5. No interes en conducta sexual	Anormalidades en la conducta sexual
6. Elevado nivel de cortisol plasmático	Elevado nivel de plasma corticosterona
7. Agitación	Hiperactividad
8. Hiperirritabilidad	Hiperactivos, incremento en conducta muricida
9. Insensibles al reforzamiento positivo y negativo	Deficit en el aprendizaje de tareas con reforzamiento positivo y negativo
10. Desinterés en el futuro	Desequilibrio en la construcción de nido y reunión de comida
11. Conducta suicida	Deficit en tareas de evitación
12. Sistema cardiovascular hiperactivo a cambios adrenérgicos	Cambios no mensurables, hay, hipotensión y bradicardia
13. Como hipótesis: una dirregulación de control neuronal y anomalías neuroquímicas	Se ha demostrado una alteración del control neural y anomalías neuroquímicas
14. Respuesta específica y característica a responder	Respuesta específica y característica a

a tratamientos antidepresivos  
crónicos

responder a tratamientos  
antidepresivos crónicos a  
excepción de los IMAOs

### Antidepresivos

Los fármacos antidepresivos son compuestos farmacológicos que se caracterizan por sus cualidades psicoestimulantes, los cuales ayudan para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, en pacientes suicidas potenciales no son muy útiles, ya que los antidepresivos tienen su efecto clínico aproximado, en dos semanas. Esto ha sido uno de los motivos de numerosas investigaciones, que intentan conocer el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos, sobre estructuras cerebrales.

Los fármacos antidepresivos se dividen en tres grupos dependiendo de su acción farmacológica y su composición química.

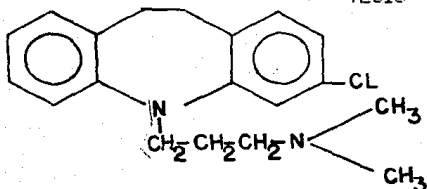
Por un lado tenemos a los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs), los cuales producen acumulación de las aminas transmisoras que son inhibidas por la proteína monoaminooxidasa, como es la serotonina (5-HT), noradrenalina (NE) y la dopamina (DA) Baldesarini, 1983). En este grupo podemos encontrar a la fenelcina y a la isocarboxacida.

El siguiente grupo caracterizado principalmente por su estructura son los antidepresivos tricíclicos (ADT) cuyo representante es la imipramina, a partir de ésta se derivaron la amitriptilina, desmetilimipramina y la clorimipramina. Otros fármacos que se incluyen en este grupo son la butriptilina y la nortriptilina. Está establecido que la acción de los antidepresivos tricíclicos es bloquear la recaptura de NA y/o 5-HT, incrementando de esta forma la cantidad libre de la amina neurotransmisor (Baldezarini, 1982; Axelrod, 1961; Aghajanian, 1982).

Finalmente encontramos el grupo que corresponde a los nuevos antidepresivos o atípicos, cuya estructura y efecto bioquímico son variables y no todos afecta los niveles de noradrenalina y serotonina. En este grupo encontramos la maprotilina, noimifessin, mianserina y la trazodona.

#### Clorimipramina.

La clorimipramina pertenece al grupo de los tricíclicos por su estructura bioquímica, que incluye dentro de una imipramina, un átomo de cloro adherido a uno de sus anillos, es decir tiene una amina terciaria:



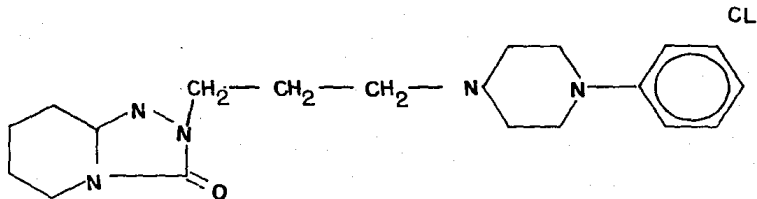
Se ha propuesto que este antidepresivo posee un efecto ansiolítico y actúa básicamente inhibiendo la recaptura de la amina serotoninérgica, aunque se ha reportado que lo es también para la amina noradrenérgica (Baldezarini, 1986). De esta forma permite que haya un incremento de la cantidad del transmisor disponible, dando la posibilidad de que los receptores postsinápticos sean ocupados rápidamente. Klein y cols. (1984) han descrito que la clorimipramina tiene un efecto supresor de la fase REM del sueño así como también tiende a alargar las latencias de REM.

La clorimipramina actúa favorablemente en depresiones endógenas, neuróticas involutivas, orgánicas y larvadas (Geygi, 1984)

Trazodona.



La trazodona es un medicamento cuya estructura es compleja, difiere totalmente de la estructura química de los ADT y de los IMAOs:



Se ha propuesto que tiene gran actividad antidepresiva y ansiolítica en pacientes deprimidos. Como característica fundamental de este fármaco es que carece de acciones anticolinérgicas y adrenérgicas.

El mecanismo de acción de la trazodona es inhibir la recaptación de serotonina (Riblet, 1981). Sin embargo Glassman en 1984, reportó que la administración crónica afecta los receptores de la serotonina y de la noradrenalina.

Se recomienda la trazodona por carecer efectos anticolinérgicos, contrarresta la inhibición psicomotora e

incremento del ánimo. No interfiere con el sistema dopaminérgico y por lo tanto no origina síntomas extrapiramidales.