

## Trabajos Originales

# El Continuum Gris Amígdalo - Sublenticulo - Estrial (Amígdala Extendida) en el Telencéfalo Basal Mamífero.

**Revisión panorámica de importancia anatomofuncional y de su involucración en ciertas afecciones del sistema nervioso central.**

**Dr. José S. de Olmos**

Instituto de Investigaciones "Mercedes y Martín Ferreyra" - Córdoba.

El complejo amigdalino se halla situado en frente y dorsomedialmente al asta temporal o inferior del ventrículo lateral y por debajo de la circunvolución semilunar en el uncus de la circunvolución parahipocampal del lóbulo temporal. Evidencias tanto de tipo experimental como clínicas sugieren que este conglomerado de sustancia gris subcortical se halla involucrado en funciones emocionales, endémicas, psicoendócrinas y vegetativas. Sin embargo, hasta el presente no se ha podido deslindar con total certeza en qué medida y cómo es que las distintas divisiones y subdivisiones del complejo gris amigdalino contribuyen a la expresión de las complejas funciones que parece cumplir.

A los fines de la sistematización, el complejo gris amigdalino ha sido dividido tradicionalmente, tomando como base el desarrollo ontogenético y filogenético, en grupos nucleares grises corticomediales y basolaterales (Johnston, 1923), a los que luego se agregó un tercer grupo anterior (Fox, 1940; Crosby and Humphrey, 1941; Humphrey, 1968, 1972). Otros autores basados en la aplicación de criterios ontogenéticos, fisiológicos y/o citoalométricos propusieron dividir a este complejo nuclear en un grupo centromedial y otro corticobasolateral (ver Berkelbach van der Sprenkel, 1926; Koikegami, 1963; Macchi

1951; Andy y Stephan, 1979); mientras que otros (Brockhaus, 1940; Hilpert, 1928; Volsch, 1980) siguiendo conceptos puramente citoarquitectónicos, efectuaron distintos tipos de divisiones que por diferentes motivos no llegaron a gozar de la aceptación tan generalizada lograda por aquella propuesta del autor norteamericano, mencionado en primer lugar. Evidencias morfológicas experimentales más recientes para cuya recolección se utilizaron combinaciones de técnicas histoquímicas (Keretter, Winang, 1981 a, b), inmunohistoquímicas y odológicas (de Olmos y col., 1985; Gowers, 1988; Moga y col., 1988; Prico y col., 1988), apuntan a la conveniencia de dividir al complejo amigdalino en una amígdala "olfatoria", un grupo amigdalino medial —que en los mamíferos macrosmáticos incluye una amígdala "vomeronasal"—, un grupo basolateral y un grupo central.

En lo que se refiere al tema central de esta breve revisión sólo los grupos amigdalino central y medial serán discutidos aquí.

El grupo central de núcleos amigdalinos (GNCe) incluye al núcleo central (Ce), la zona de transición amigdaloestrial (ZAS), la sustancia gris intramedular (GIM), la división dorsal anterior de la sustancia innominada sublenticular (DA SI<sub>1</sub>) y la división lateral del núcleo intersticial de la estría ter-

minal (LNIST) así como también los islotes neuronales laterales que forman parte de la división intracapsular del núcleo intersticial de la estría terminal (LS NIST). El grupo medial de núcleos amigdalinos (GNMe) comprende al núcleo amigdalino medial (Me), el área de transición amigdalohipocámpica (AHi), la división ventral posterior de la sustancia innominada sublenticular (VP SIs1) y la división medial del núcleo intersticial de la estría terminal (M NIST) así como también células diseminadas difusamente a lo largo de la estría terminal (MS NIST), la llamada división intra-amigdalina del núcleo intersticial de la estría terminal (IA NIST), la llamada amígdala "vomeronasal" constituida por el núcleo intersticial del tracto olfatorio accesorio (NITOA) y la división pósteromedial del núcleo amigdalino cortical (PMCo), y parte del núcleo amigdalino basal medial (BM). Miembros de uno y otro grupo se distinguen claramente del resto de sus compañeros de agrupación por compartir en forma casi total características cito-, histo- e inmunocitoarquitectónicas y también odológicas, como es el caso de Ce, DASIs1, LS NIST y L NIST, por un lado, y Me, VP SIs1, MS NIST y M NIST, por el otro. Esta prolongación de los núcleos propiamente amigdalinos en estructuras sublenticulares y paraseptales corrientemente categorizadas como pertenecientes a otros sistemas neuronales, pero que ya fuera concebida aunque en forma parcial por Johnston (1923) y confirmada y ampliada en el laboratorio del que suscribe (de Olmos, 1969, 1972; de Olmos y Beltramino, 1982; de Olmos y col. 1985), ha sido convenientemente denominada por Alheid y Heimer (1988) la "amígdala extendida" lo que como es lógico se halla dividida en un continuo gris central (AmExCE) y otro medial (AmExME). Tal denominación tiende no sólo a facilitar el manejo terminológico de esta compleja estructura, sino también a poner acento en la dicotomía que existe entre los grupos nucleares grises centromedial por un lado y basolateral de la amígdala por el otro. Tal dicotomía queda claramente manifestada, entre otros puntos, por la composición celular y relaciones odológicas del complejo nuclear basolateral (GNBL) de la amígdala que se asemejan en muchos aspectos a aquellos de la corteza cerebral (Crosby y Humphrey, 1941; Hall, 1972 a, b; Mac Donald,

1983; Millhouse y de Olmos, 1983), y por las conexiones recíprocas que la AmEx mantiene con los núcleos neuroendócrinos y neurovegetativos distribuidos en el hipotálamo, tronco encefálico y médula espinal (por una revisión ver de Olmos y col., 1985; Price y col., 1988).

Un análisis más detallado de las características morfológicas, químicas, odológicas y funcionales de la AmEx revela además los siguientes hechos:

La división medial de la AmEx se distingue particularmente por estar constituida de subnúcleos que poseen una organización sexualmente dimórfica entre los que se cuenta Me, AHi y las subdivisiones medial parvocelular e intermedia medianocelular de la división posterior del M NIST (Arimatsy y col., 1981; Bubenik y Brown, 1973; Hines y col., 1985; Bleir y col. 1982). Coincidentemente con ello, la AmExME contiene numerosas neuronas con receptores sensibles a los niveles de hormona y, a través de sus proyecciones que terminan en o alrededor de los núcleos diencéfálicos integrantes del eje hipotálamo hipofisario así como también en el resto de los núcleos hipotalámicos mediales (de Olmos y col., 1985; Price y col., 1988), se encuentra en una situación clave para modular las respuestas siconeuroendócrinas generadas tanto por estímulos sexuales como por situaciones estresantes. Es interesante hacer notar, en relación a esto, que estudios neurofisiológicos (Ferreira - Moyano y col., 1983) han demostrado que neuronas hipotalámicas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular, identificadas por estimulación antidrómica desde la neurohipofisis en el gato, descargaron "spikes" evocados o inhibieron sus descargas espontáneas después de estimulación eléctrica de diversos núcleos amigdalinos. El núcleo amigdalino (n.a.) medialis evocó descargas unitarias en 4 células e inhibió a 35; el n.a. centralis excitó 3 células e inhibió 22; el n.a. corticalis activó 1 célula e inhibió 11; el n.a. lateralis descargó 15 neuronas e inhibió 30 y el n.a. basalis excitó 1 célula e inhibió 15. Los efectos inhibitorios directos predominan, por lo tanto, sobre los excitatorios. Sin embargo, el período inhibitorio ( $\pm 200$  ms) es frecuentemente seguido por un período de excitación ( $\pm 150 - 200$  ms).

En vista de esto, y siendo que la AmExME se encuentra también recíprocamente conectada con la llamada amígdala "olfatoria" así como con las estaciones olfatorias primarias propiamente dichas —es decir, el bulbo olfatorio principal y, cuando existe, el accesorio— parece evidente que ella estaría en condiciones de integrar señales olfatorias con las señales que le arriban desde el mundo interno a que nos hemos referido más arriba.

La AmExME también se encuentra conectada con la substancia gris central y formación reticular mesencefálica (de Olmos y col., 1985), así como con los sectores neuroendócrinos del núcleo paraventricular hipotalámico a través de los cuales estaría en posición de intervenir en la regulación central del sistema cardiovascular como lo demuestra el hecho de que respuestas vasopresoras pueden ser elicitadas por estimulación eléctrica de la prolongación preóptica en esta división (Kabat y col., 1935. Hilton y Spier, 1971; Faiers y col., 1976), a la vez que lesiones de la misma alteran el reflejo barorreceptor (Hilton y Spier, 1971). Todo ello indicaría que la AmExME desempeñaría un papel muy importante en la regulación del reflejo barorreceptor, rol este que compartiría, como ya veremos más adelante, con sectores también ventrales de la AmExCE, teniendo como principal vector al núcleo paraventricular hipotalámico (Simerly y Swanson, 1988; Moga y col., 1988).

La AmExME comparte junto a la AmExCE, la inervación del sistema magnocefalocortical del telencéfalo basal (SMCTB) (ver Russchen y col., 1987), que agregado al intercambio de proyecciones intra-amigdalinas que tiene lugar entre ellas, proporcionaría el andamiaje morfológico a los mecanismos de retroalimentación directos e indirectos que involucraría a amplias áreas de la corteza cerebral (Alheid y Heimer, 1988).

La AmExCE en cambio integraría información visceral con aquella proveniente del mundo externo y proveería las bases para la formación de respuestas emocionales condicionadas tanto de naturaleza motora como visceral. Esto sería posible gracias a las relaciones odológicas de naturaleza recíproca que la AmExCE mantiene con centros viscerosensoriales y visceromotores del tronco encefálico tales como el núcleo dorsal motor del vago (NDMV), el núcleo del tracto solitario (NTS) y el complejo nuclear gris para-

braquial (CGPBr) (por una revisión ver de Olmos y col., 1985).

Asimismo, la AmExCE mantendría relaciones conexionales similares con el área hipotalámica lateral (AHL), muy probablemente a través de colaterales emitidas por sus prolongaciones descendentes destinadas a los centros más arriba mencionados, así como también de aquellas distribuidas a las áreas somatosensoriales tales como la formación reticular lateral, el núcleo reticular tegmental pedunculopontino (NTgPP), etc.

A través de sus proyecciones descendentes a los núcleos viscerales del tronco encefálico y la médula espinal, la AmExCE estaría en condiciones de modular la regulación de los fluidos corporales (Ohman y Johnson, 1986) y las respuestas cardiovasculares (Mraovitch y col., 1982) y respiratorias (Cohen, 1971). Por otra parte, la presencia de fibras y sus terminales, que contienen angiotensina II en la AmExCE, así como el hecho de que microinyecciones de angiotensina II, un dipsógeno, en esta misma región elicitaba ingesta de líquidos (Swanson y Sharpe, 1973) sugieren que esta división de la AmEx también se halla involucrada en el balance de los electrolitos, sumándose esta acción moduladora a aquella que ejerce sobre los fluidos corporales.

Esta última se encontraría estrechamente ligada a las conexiones recíprocas que la AmExCE mantiene con el complejo PBr, el que se halla directamente implicado en tal regulación como lo indica el hecho de que ablaciones bilaterales del núcleo parabraquial lateral externo (NPBrLE) produce ingesta exagerada de líquidos después de la administración de angiotensina II (Ohman y Johnson, 1986). De allí que sea altamente probable que la vía que conecta a la AmExCE con el NPBrLE sirva de empalme para la información que se relaciona con la sed inducida por angiotensina. Si se agrega a ello, que sectores paraseptales ventrales de la AmExCE constituyen una estación receptora de la información aferente que llega desde los sectores barorreceptores del NTS y que esta misma subdivisión de la AmExCE envía conexiones directas al núcleo paraventricular hipotalámico del mismo modo que lo hace la AmExME (Simerly y Swanson, 1988; Gower, 1988; Moga y col., 1988), entonces no sólo se torna claramente evidente el importante rol desempeñado por las dos columnas neuronales de la amígdala extendida en la modulación de esta fun-

ción básica, sino también con relación a todas aquellas otras funciones desempeñadas por cada uno de los centros neurovegetativos del tronco encefálico y la médula espinal.

Aunque, como ya se mencionara en el comienzo de esta exposición, la AmEx contribuye a la inervación del SMCTB corticopetal, no cabe duda alguna de que el grueso de las proyecciones aferentes arribadas a este sistema neuronal predominantemente colinérgico desde la AmEx provienen desde su división central (Russchen, y col., 1987; Gower, 1988; Aggleton). Estas proyecciones adoptarían un modo de distribución gruesamente topográfico de forma tal que el sector temporal de la AmExCE viene a inervar las magnoneuronas colinérgicas localizadas a lo largo del núcleo basal de Meynert (NBM) en tanto que el sector parasagital lo hace a aquellas diseminadas en los núcleos de los miembros horizontal y vertical de la banda diagonal de Broca. De esta manera la AmExCE estaría en condiciones de influenciar vastos sectores de la corteza cerebral. Esto adquiere mayor relevancia si se considera que la AmExCE es el blanco principal de las proyecciones intra-amigdalinas del GNBL que el recipiente final de las conexiones asociativas provenientes desde una amplia gama de áreas sensoriales y parasensoriales de la corteza cerebral proporcionando así un substrato "cortical" para el aprendizaje por interacciones de distintas modalidades sensoriales (Alheid y Heimer, 1988). Además, las formaciones hipocampales y parahipocampales a través de sus proyecciones directas al GNBL y a la AmExCE misma (de Olmos y col., 1985; de Olmos y Beltramino, 1987) proveería información relacionada con la memoria inmediata, etc.

Basados en toda la información precedentemente analizada, pueden explicarse ahora, los trastornos que en la significación de los eventos, ocasionan las lesiones experimentales de la amígdala, —casi invariablemente involucran a la AmEx—, así como los casos de epilepsia temporal menor (Geschwin, 1984) dada la estrecha relación que la AmEx mantiene con la formación de respuestas emocionales condicionadas y a su rol clave en el relevo a la corteza cerebral de la valoración emocional de los eventos.

Finalmente, puesto que la AmExCE es una de las principales estaciones receptoras de proyecciones dopaminérgicas y aparentemente las disfunciones que afectan a las neuronas que les dan origen parecen estar impli-

casadas en la esquizofrenia, es factible que una disfunción primaria de la AmExCE, que a su vez reciproca la inervación que recibe (por una revisión, de Olmos y col., 1985; Price y col., 1988), sea el verdadero trasfondo de las manifestaciones comportamentales de las personas afectadas por esta enfermedad mental. Así es probable que las aferencias auditivas directas que se distribuyen en la AmExCE y estructuras asociadas —ZAS y GIM—, sean las que provean las bases anatómicas para las alucinaciones auditivas que frecuentemente padecen este tipo de pacientes mentales, en tanto que la involucración de la AmEx en las convulsiones límbicas podría explicar la repetida aparición de síntomas sicóticos en personas afectadas de epilepsia del lóbulo temporal. Y si esto no fuera suficientemente sugestivo, cabe destacar que el territorio gris comprendido por la AmEx es uno de los sitios más frecuentemente afectados por cambios patológicos del telencéfalo basal, en ciertas formas de esquizofrenia (Stevens, 1982).

No caben ya dudas sobre la importancia tanto anatómico-funcional como clínica que la amígdala extendida tiene, lo cual ha sido el fruto de hallazgos realizados en estudios neuro-anatómicos normales, experimentales y patológicos logrados con la aplicación de los más recientemente perfeccionados y elaborados métodos neurohistológicos, neurofisiológicos y comportamentales. Por cierto, todavía queda mucho camino por recorrer para lograr una comprensión más acabada respecto al grado de participación y a través de qué mecanismos, los conglomerados grises que constituyen la amígdala extendida participan en las muy complejas funciones del sistema nervioso central. Queda asimismo por determinar con exactitud cuál es el asiento primario de los cambios estructurales que anteceden, marchan paralelamente o aparecen subsecuentemente a las disfunciones que afectan a las estructuras objeto de este análisis en relación con enfermedades mentales como la esquizofrenia y las demencias. □

*Nota: La extensa bibliografía de esta revisión puede ser solicitada por carta a la Dirección de esta revista.*