

85
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

"LESION INTRA-ACCUMBENS CON
6-HIDROXIDOPAMINA EN RATAS
OVARIECTOMIZADAS:
ESTUDIO CONDUCTUAL Y ELECTROFISIOLOGICO"

T E S I S

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

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLOS M. CONTRERAS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

270659.





Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

Este trabajo se realizó bajo la dirección del **Dr. Carlos M. Contreras**,
en el laboratorio de Neurofarmacología perteneciente al
a la Unidad Periférica del Departamento de Fisiología del Instituto de Investigaciones
Biomédicas de la **Universidad Nacional Autónoma de México**
y el Instituto de Neuroetología de la
Universidad Veracruzana,
con apoyo del Programa de Becas para Tesis de Licenciatura
en Proyectos de Investigación (**PBTEL**).

DEDICATORIAS

*A Antelmo Gutiérrez y Gloria García, mis padres,
que con su unión hicieron posible mi existencia
y gracias a su apoyo he logrado vivir y crecer,
ahora soy...*

*A mis hermanas Angeles, Alejandra y Erandy
y ... a mi hermano Felix, por aquellos años
de infancia que compartimos y por la ayuda
que siempre recibí de ti.*

*A mis compañeros y amigos de laboratorio,
quienes hicieron de la jornada una grata experiencia,
quienes viven para trabajar,
quienes ahora han llenado parte de mi vida:
Maguito, José Luis, Lucy, Erika, Dina, Francisco y Estela,
y aunque ya no están con nosotros
son parte aún del laboratorio
(Iván, Mary, Sandra, Alix, Oli, Alex).*

*A mis amigos por su confianza y amistad
durante estos años: Gisela y Mary,
Geraldine, Ricardo, Alejandro Morales
y ... a Ignacio, por tu paciencia y
por el cariño que siempre me has tenido.*

*A ti, J. Playas, mi poeta de alma callada,
de alma silenciosa y solitaria,
mi poeta de alma incierta;
ahí, donde sé que te encuentras.*

*A mis pacientes psiquiátricos
quienes me enseñaron
a no condenarlos prematuramente
a un exilio social y quienes cambiaron
de alguna manera el curso de mi vida.*

*A la memoria de aquellas ratas
con las que aprendí y enmende mis errores.*

*Al Dr. Santiago, donde quiera que éste se encuentre...
A cada rincón del laboratorio....*

con cariño

AGRADECIMIENTOS

QUIERO expresar profundo reconocimiento a mi profesor el **Dr. Carlos M. Contreras**, quien inició y fijó el curso de mi trabajo, por darme la oportunidad de formar parte de su grupo, él cual me ha otorgado el ejemplo y el espíritu exhaustivo de la investigación y por haber influido notablemente en mi actividad para el resto de mi vida; al **Mtro. José Luis Díaz Meza**, quien criticó mi trabajo desde el principio, por su paciencia, por sus conocimientos compartidos y por la ayuda que me brindó en la fase experimental de este trabajo; a la **Dra. Ma. Dolores Rodríguez Ortíz**, a la **Mtra. Verónica Alcalá Herrera** y al **Mtro. Julio Espinosa** por el tiempo dedicado en la revisión y comentarios de este trabajo. De igual forma agradezco a la **Psic. Olga Rojas Ramos** por su amistad y apoyo durante mi estancia en la facultad. A la **Mtra. Ma. Eugenia Dorantes Guevara** por el interés de formar profesionistas en el área de Psicofisiología. A mis **compañeros de laboratorio**, por su ayuda y sus conocimientos compartidos. A todos mis **maestros** que contribuyeron en mi formación profesional.

Sinodales asignados:

Dra. Ma. Dolores Rodríguez Ortíz

Dr. Carlos M. Contreras Pérez

Mtra. Verónica Alcalá Herrera

Mtro. Julio Espinosa Rodríguez

Mtro. José Luis Díaz Meza

... nada más puede intentarse que establecer el principio y la dirección de un camino infinitamente largo. Pretender cualquier totalización sistemática y definitiva sería, al menos, un autoengaño. La perfección puede aquí ser lograda por el estudiante individual sólo en el sentido subjetivo de que éste comunica todo cuanto ha podido ver.

GEORG SIMMEL

ÍNDICE

	<i>págs.</i>
RESUMEN	i
INTRODUCCIÓN	ii
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	18
MATERIAL Y MÉTODO	20
Sujetos, 20.	
Ovariectomía, 20.	
Diseño experimental, 22.	
Lesión intra-accumbens con 6-Hidroxidopamina (6-OHDA), 22.	
Observaciones conductuales, 25.	
Actividad locomotora en campo abierto, 26.	
Prueba de nado forzado, 26.	
Registro electrofisiológico, 28.	
Cirugía estereotáxica, 28.	
Registro de la actividad unitaria extracelular del núcleo septal, 29.	
Histología, 31.	
Análisis Estadístico, 32.	
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	53
APÉNDICES	
1. El núcleo accumbens, 54.	
2. Anatomía del núcleo septal lateral, 65.	
3. Sistema dopaminérgico, 73.	
REFERENCIAS	77

RESUMEN

Reglas de la comunicación:

1.º, tener algo nuevo que decir;

2.º, decirlo;

3.º, callarse en cuanto queda dicho;

4.º, dar a la publicación título y orden adecuados.

Santiago Ramón y Cajal

RESUMEN

La depresión ha sido sugerida como resultado de una hipoactividad patológica de los sistemas de recompensa cerebral, en la cual las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas desempeñan un papel predominante. La investigación sobre la depresión se ha enfocado recientemente en las complejas interacciones entre los sistemas de neurotransmisión y se ha postulado que los antidepresivos interactúan con el sistema dopaminérgico; sin embargo, la localización precisa de esta interacción aún no se conoce. Algunos datos apuntan que el sistema dopaminérgico mesolímbico es un posible blanco de acción de los antidepresivos. En estudios conductuales, los fármacos antidepresivos administrados de manera crónica producen una disminución del tiempo total de inmovilidad en la prueba de nado forzado, la cual es útil para evaluar la potencia de agentes antidepresivos. La administración de estos compuestos en ratas aumenta los intentos de escape de la situación que representa el permanecer en un estanque cerrado, lo cual se pone en evidencia porque aumenta el tiempo de nado, es decir, disminuyen los periodos de inmovilidad. Además, se establece que estos tratamientos pueden influir en el sistema serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico en algunas estructuras límbicas como el septum lateral, incrementando su actividad neuronal, pero sus efectos sobre la conducta son parcialmente conocidos; aún no se sabe si dichos efectos son semejantes cuando se interrumpe el sistema de neurotransmisión dopaminérgica en una estructura mesolímbica relacionada anatómicamente con el núcleo septal. Por ello, el objetivo de este trabajo fue determinar la participación de la terminal dopaminérgica del núcleo accumbens en las acciones de la desmetilimipramina (DMI) en la prueba de actividad locomotora en campo abierto, la prueba de nado forzado y la actividad neuronal del núcleo septal. Se utilizaron ratas hembras (200-300 gr) de la cepa Wistar, gonadectomizadas. Se integraron 4 grupos, dos con animales lesionados con 6-OHDA en el núcleo accumbens (Lesión-salina y Lesión-DMI) y los otros dos grupos sin lesión (Ctrl-salina y Ctrl-DMI). Todos los animales recibieron inyecciones intraperitoneales de solución salina (0.9%) ó de DMI (10 mg/Kg) durante nueve días, respectivamente. El diseño experimental fue transversal. La lesión con 6-OHDA en el núcleo accumbens decrementó la actividad locomotora espontánea, pero el tratamiento farmacológico con DMI no restauró la actividad locomotora. En la prueba de nado forzado el grupo control tratado con DMI disminuyó el tiempo total de inmovilidad, efecto que no fue observado en el grupo lesión tratado con DMI. A su vez, la DMI incrementó la frecuencia de disparo del núcleo septal lateral. En conclusión, la lesión del núcleo accumbens con 6-OHDA decrementa la sensibilidad al tratamiento farmacológico con DMI, lo que sugiere una participación fundamental de la terminal dopaminérgica en las acciones de la DMI en la prueba de nado forzado, es decir, las acciones de la DMI en la prueba de nado forzado requieren de la integridad del sistema dopaminérgico para promover la búsqueda de escape ante una situación apremiante, de manera independiente de las acciones electrofisiológicas que se ejercen sobre el núcleo septal lateral.

INTRODUCCIÓN

*Lo último que se nos ocurre
es la idea más sencilla y la expresión más natural.
Al inaugurar un estudio nos enfrentamos
con un bosque de pensamientos;
sólo a fuerza de lima,
de segregación y síntesis
columbramos a las semillas.*

Santiago Ramón y Cajal

INTRODUCCIÓN

El sistema dopaminérgico ha sido involucrado en la patofisiología de algunos tipos de depresión y probablemente sea el sustrato de las acciones terapéuticas de algunos fármacos antidepresivos (De Montis, et al. 1990; Willner, et al. 1991; Kapur y Mann, 1992; Eber, et al. 1996). La dopamina ejerce efectos sobre una diversidad de aspectos conductuales, endócrinos, autónomos y motores, a través de receptores específicos dopaminérgicos (Christopher, et al. 1992). Es un neuromodulador que posiblemente participa en la regulación de estados hedónicos. Estas acciones se ejercen a través de la vía mesolímbica la cual comienza en el área tegmental ventral y se proyecta por el haz medial del prosencéfalo pasando por los núcleos de la amígdala, el septum lateral, la base de la estria terminal, el hipocampo y el *accumbens* (Fibiger y Phillips, 1988; White, 1991). Estas regiones son susceptibles a la autoestimulación intracraneal, por lo que la función de las neuronas del área tegmental ventral y sus proyecciones han sido involucradas en el proceso de la motivación (Kandel, et al. 1997). De manera particular, en animales entrenados para autorreforzarse con estimulación eléctrica, las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral facilitan el incremento de los niveles de dopamina en las sinapsis de proyección mesolímbicocortical. Por ejemplo, los fármacos psicoactivos reforzantes, como la cocaína, la nicotina, las anfetaminas ó los opiáceos, elevan el nivel de dopamina en el núcleo *accumbens*. Este núcleo es parte del prosencéfalo basal, se localiza por delante del área preóptica e inmediatamente adyacente al septum (del latín *accumbens*, *accumbere*, reclinarse: ad, cerca de + *cumbere*, reclinación), por lo cual se le ha denominado como núcleo *accumbens* del septum o núcleo que se inclina sobre el septum (Carlson, 1996). De esta manera, el rol que ejerce la dopamina en los mecanismos de recompensa, ha hecho suponer a los estudiosos de la psicopatología de los trastornos afectivos que una reducción en la neurotransmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbico pudiera constituir un común denominador de tipo neuroquímico de los desórdenes del estado de ánimo (Kapur y Mann, 1992; Willner, et al. 1991; 1992 ; Rossetti, et al. 1993).

En este sentido, uno de los síntomas que caracterizan a la depresión y la diferencian de otras entidades patológicas es la anhedonia o incapacidad para experimentar placer. Olds y Milner (1954), se percataron de la existencia de regiones cerebrales que, por responder ante el fenómeno de autoestimulación intracraneal, se les identificó como los centros cerebrales del placer. Dentro de estas regiones se involucra al núcleo septal lateral, como estructura límbica y al núcleo *accumbens* como estructura mesolímbica (Grauer y Thomas, 1982). En efecto, la administración crónica de fármacos antidepresivos en animales de laboratorio promueve un incremento en la tasa de autoestimulación eléctrica (Fibiger y Phillips, 1981; Aulak, et al. 1983; McCarter y Kokkinidis, 1988). A su vez, la desmetilimipramina (DMI), un antidepresivo tricíclico, administrada de manera crónica a ratas produce un incremento de la autoestimulación intracraneal (Fibiger y Phillips, 1981; McCarter y Kokkinidis, 1988) y potencia la activación locomotora producida por la anfetamina (Spyraki y Fibiger, 1981). Por ello, es que se sugiere que la administración crónica de antidepresivos promueve una hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos postsinápticos en el sistema límbico, influyendo sobre el substrato neuronal de los procesos de recompensa (Aulak, et al. 1983; McCarter y Kokkinidis, 1988; De Montis, et al. 1990).

Asimismo, en trabajos previos de nuestro grupo se ha demostrado que la administración crónica de tratamientos antidepresivos modifica la actividad neuronal del núcleo septal lateral de la rata, incrementando la tasa de disparo neuronal de manera progresiva después de haber transcurrido de dos a tres semanas de tratamiento (Contreras, et al. 1989; 1990). Ésta estructura es parte del sistema límbico que está relacionada anatómicamente con varios reservorios cerebrales de catecolaminas, los cuales han sido implicados en la fisiopatología de la depresión. Tales núcleos cerebrales son el locus coeruleus y los núcleos del rafe, los cuales proporcionan la innervación límbica noradrenérgica y serotoninérgica, respectivamente. Asimismo, el núcleo septal lateral recibe innervación del sistema mesolímbico, el cual provee una innervación dopaminérgica. Empero, la posible participación de la dopamina en las acciones de los antidepresivos y en la fisiopatología de la depresión, no ha sido totalmente explorada.

El núcleo *accumbens* es otra región cerebral susceptible a la autoestimulación intracraneal, por lo que es de suponer alguna participación de esta estructura en las acciones de los fármacos antidepresivos; recibe abundantes proyecciones de áreas subcorticales que conforman al sistema límbico, es rico en dopamina un neurotransmisor involucrado en la regulación de los estados hedónicos, por lo que este núcleo parece estar relacionado con la adicción a drogas, la iniciación de conductas motivacionales y la conducta de recompensa por estimulación eléctrica cerebral, entre otras (Mogenson, et al. 1988). Así, ya que los deprimidos son incapaces de experimentar placer, es posible suponer que la función tanto del septum como del núcleo *accumbens*, esté alterada.

El presente trabajo constituye parte de una línea de investigación cuyo principal objetivo consiste en realizar observaciones electrofisiológicas y conductuales de las acciones de diversos compuestos antidepresivos sobre estructuras cerebrales ubicadas rostralmente. Mediante el estudio de la posible repercusión de la lesión de las terminales dopaminérgicas del núcleo *accumbens* sobre el registro unitario extracelular del núcleo septal lateral y el uso de dos pruebas conductuales, es posible obtener información acerca de su posible papel en la fisiopatología de la depresión. Es muy probable que la acción de los fármacos antidepresivos y por tanto, la fisiopatología de la depresión estén involucrados múltiples sistemas tanto de neurotransmisión como de regiones cerebrales, donde el estudio de la implicación de la eferencia dopaminérgica del núcleo *accumbens*, podría aportar datos de interés para ampliar la identificación del substrato anatomofuncional implicado en las acciones de los antidepresivos.

ANTECEDENTES

*La melancolía es el dolor peor,
casi no hay manera de abusar de las palabras espantosas
para ubicarla si se dijera que se derrumba el mundo,
hay que tomarlo en sentido literal, es horrible, cruel,
inmisericorde, despiadada, humillante,
porque es el dolor de vivir, de tener el
cuerpo vivo cuando la realidad se ha muerto;
y entonces el alma duele en el cuerpo.
En rigor, en la melancolía, no duele algo fácil de señalar y maldecir
como la muela o el duodeno, sino algo absoluto e inmenso
como el vacío o la nada que se mete tras la piel ocupándolo todo,
de tal manera que ya no caben ahí ni las medicinas, ni las explicaciones,
ni la esperanza, ni las ganas de sanarse.
Se está alegre por algo, se está triste por algo,
y eso se puede arreglar, pero se está melancólico
precisamente por nada*

(Fernández)

ANTECEDENTES

Los cambios del afecto son frecuentes, todos de alguna manera hemos experimentado a lo largo de nuestra vida variaciones en nuestro estado de ánimo, pero en determinadas circunstancias estas oscilaciones llegan a ser tan intensas, constantes y persistentes que pueden ser catalogadas como patológicas (Uriarte, 1992).

La depresión en sus diversas manifestaciones clínicas, es un desorden complejo, frecuente e invalidante que afecta a millones de personas en todo el mundo, por lo cual constituye una enfermedad de importancia que tiene fuerte impacto sobre la salud pública. Los estudios del trastorno depresivo mayor de acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta edición (DSM-IV), indican que la prevalencia de esta psicopatología en la población en general, se encuentra entre el 10 y el 25% para las mujeres y entre el 5 y el 12% para los hombres (Pichot, 1994).

La depresión ha sido clasificada dentro de los trastornos del estado de ánimo y uno de los principales síntomas característicos e indispensables para el diagnóstico de un trastorno depresivo mayor es la presencia de un estado de ánimo abatido y una disminución de la capacidad para disfrutar de las actividades cotidianas (anhedonia), durante un periodo mayor a dos semanas. Además, se requiere de la presencia de por lo menos cuatro de los siguientes síntomas: cambios del apetito y del peso corporal, trastornos del sueño, agitación o lentitud psicomotoras, sentimientos de minusvalía o de culpa inadecuados, dificultad para concentrarse o falta de decisión y pensamientos recurrentes de muerte o intento de suicidio (Pichot, 1994).

Así, se han identificado varios factores de riesgo de los trastornos depresivos mayores, en donde las mujeres tienen un riesgo mayor que los hombres en padecerla (Pearlstein, 1995). Es importante mencionar que los trastornos depresivos, como muchas de las enfermedades crónicas, indudablemente son el resultado de diversas causas tanto orgánicas como psicosociales. Es por ello que conviene recalcar la clasificación que se le ha dado al trastorno depresivo de *grosso modo*: depresión exógena y depresión endógena o depresión mayor. En la primera podemos hablar de una depresión a la que se le ha denominado reactiva, ya que en estos

cuadros depresivos se pueden reconocer acontecimientos vitales estresantes como causa del síndrome, el cual puede presentarse en cualquier persona a lo largo de su vida. Sin embargo, cuando se hace referencia a la depresión endógena o mayor, no se reconoce un factor precipitante que explique la sintomatología patológica que se está presentando en la persona que la sufre (Calderón-Narváez, 1985); es decir, puede existir un comienzo brusco del cuadro depresivo caracterizado por falta de reactividad a los cambios ambientales, inhibición cognitiva, motivacional y motora (Pichot, 1994). La depresión endógena está determinada por cambios neurofisiológicos funcionales y se debe de recurrir al tratamiento farmacológico con antidepresivos o bien, a otro tipo de terapia no farmacológica como el electrochoque o la supresión del sueño.

La depresión endógena ha causado mucho interés y se han elaborado diversas hipótesis para averiguar sus causas; sin embargo, son conocidas sólo parcialmente. La atención se ha enfocado desde modelos basados en respuestas de adaptación alteradas, hasta la de procesos biológicos modificados. Este último enfoque ha dirigido la investigación hacia aspectos genéticos, ontogenéticos, químicos y electrofisiológicos. La mayoría de las evidencias obtenidas indican una base biológica de la depresión; sin embargo, las investigaciones en este campo también han dado origen a algunas controversias sobre los procesos anatomofisiológicos involucrados. No obstante, se han llegado a conformar hallazgos que tienden a establecer racionalmente diversos tratamientos para disminuir la sintomatología y la etiología de la depresión, entre los que figuran los de tipo farmacológico.

La farmacoterapia de la depresión se inició hacia el final de la década de 1950, comenzando con los inhibidores de la monoaminooxidasa y la introducción del primer antidepresivo tricíclico (Uriarte, 1988). Desde entonces han sido introducidos muchos otros antidepresivos. Aún no ha sido posible la comprensión total de la fisiopatología de este trastorno, pero se han logrado grandes avances para el desarrollo de tratamientos antidepresivos al demostrarse su mecanismo de acción sobre varios sistemas anatomofuncionales, que necesariamente han conducido a la propuesta de algunos

mecanismos involucrados en la fisiopatología de este trastorno (Richardson, 1991). Sin embargo, para ello ha sido necesario establecer modelos en animales, dado que el estudio de la depresión en el humano es limitado debido a factores de tipo ético.

Así, los modelos de depresión en animales han sido utilizados dentro de dos contextos: para medir la potencia de los tratamientos antidepresivos y, para investigar las bases fisiopatológicas de la depresión (Willner, et al. 1992). Por tanto, un modelo animal representa un intento por parte del investigador para imitar ciertos aspectos de una condición clínica determinada. Estos modelos preclínicos, deben semejar de alguna manera, lo que puede estar ocurriendo en el enfermo humano, a través de un componente que sea medible, que por lo general es conductual, o a través de otros marcadores biológicos ya sean bioquímicos o electrofisiológicos, estableciendo sistemas de prueba que permitan detectar, por ejemplo, la acción de fármacos con potencia antidepresiva en animales que se suponen "enfermos" y compararlos con los controles, aparentemente sanos.

Entre algunos de los modelos animales para el estudio experimental de la depresión, encontramos aquellos basados en la aplicación de diversos tratamientos, tales como la reserpina, los cuales pueden depletar las aminas biogénicas y dar como resultado cuadros depresivos (Porsolt, et al. 1991); otros modelos involucran situaciones de estrés inescapable e inevitable, como lo son las pruebas de desesperanza aprendida, el estrés crónico e impredecible, la prueba de nado forzado, la separación de monos infantes de sus madres, la suspensión del rabo en el ratón. En estos modelos, los animales despliegan conductas tales como la inmovilidad y la pasividad, sugerentes de un estado de desesperanza conductual ante situaciones apremiantes sobre las cuales se carece de control, esquema que es revertido mediante la administración de tratamientos antidepresivos (Seligman y Maier, 1967; Porsolt, et al. 1977; Willner, et al. 1991).

Algunos de los efectos conductuales de los antidepresivos han sido extensamente analizados por Porsolt y col. (1977) en su prueba de nado forzado. En este paradigma, las ratas son obligadas a nadar en un estanque cilíndrico, sin ninguna posibilidad de escape,

puesto que la altura del agua que contiene dicho recipiente sobrepasa la longitud del animal. Así, la rata es sometida a una pre-prueba que tiene una duración de 15 minutos y generalmente carece de valor estadístico. Veinticuatro horas más tarde el animal es sometido a la primera sesión llamada de prueba que tiene una duración de 5 min, tiempo durante el cual se cuantifica el número y el tiempo total de inmovilidad, consideradas como aquellos episodios durante los que el animal sólo realiza algunos movimientos necesarios para mantenerse a flote, pero sin intentar desplazamientos sugerentes de una búsqueda de escape. La inmovilidad en la prueba de nado forzado, ha sido interpretada como una manifestación de desesperanza, ya que las pautas conductuales orientadas hacia la búsqueda de una salida bien pueden considerarse como un indicador del estado motivacional de los animales para resolver una situación de apremio (Porsolt, et al. 1977). En efecto, el patrón de inmovilidad se reduce cuando los animales son pretratados con fármacos antidepressivos como los tricíclicos, los inhibidores de la monoaminooxidasa, los antidepressivos atípicos, e incluso con los tratamientos no farmacológicos como el electrochoque y la supresión del sueño (Lucki, et al. 1994); por ejemplo, la desmetilimipramina, es uno de los antidepressivos tricíclicos que reduce el tiempo de inmovilidad en esta prueba (Porsolt, et al. 1977; Cervo y Samanin, 1987; Danysz, et al. 1988; Borsini, et al. 1989); asimismo, algunos agonistas dopaminérgicos también reducen la duración de la inmovilidad (Borsini y Meli, 1988), mientras que varios antagonistas dopaminérgicos bloquean los efectos de la desmetilimipramina (Borsini, et al. 1984).

Por tanto, con la introducción de los agentes farmacológicos ha sido posible esclarecer varias de las acciones de los antidepressivos y durante los últimos cuatro decenios, los investigadores se han basado en sus efectos para tratar de explicar el substrato neuropatológico de la depresión (Baldessarini, 1991). La primera hipótesis que aparece y la que más influencia a tenido es la referente a las aminas biogénicas de la depresión. Según esta hipótesis los trastornos depresivos están causados por una disminución de la concentración de serotonina y norepinefrina en el sistema nervioso central (Shildkraut, 1965; ref. en Baldessarini, 1991). Después de que la norepinefrina (NA) y la serotonina (5-HT) son liberadas hacia el espacio

sináptico, su actividad termina por medio del proceso de recaptación hacia el interior de las neuronas presinápticas, y la norepinefrina y la serotonina libres en el citoplasma, son degradadas por la enzima monoaminoxidasa. Los antidepresivos afectan la disponibilidad y la regulación de las aminas biogénicas, inhibiendo la recaptación y/o degradación de norepinefrina y serotonina en grados variables, aumentando así las concentraciones de estos neurotransmisores en la sinapsis (Díaz, 1988).

Sin embargo, una de las interrogantes que han causado más interés y que aún no ha sido posible esclarecer totalmente, es el por qué el deprimido ha de esperar más de dos a tres semanas para observar la respuesta terapéutica del tratamiento antidepresivo, a pesar de que el bloqueo de la recaptación o la inhibición de la enzima monoaminoxidasa ocurre casi inmediatamente. De esta manera, ha surgido la hipótesis sobre los cambios adaptativos de los sistemas receptores de aminas producidos por los tratamientos. Los antidepresivos administrados de manera crónica producen una serie de cambios en la sensibilidad de los receptores, por ejemplo, una regulación a la baja de los receptores α -, β -adrenérgicos y de los serotoninérgicos. Partiendo de la base de que los receptores presinápticos participan de un mecanismo de regulación en el que su estimulación genera la inhibición de la liberación de neurotransmisor al espacio sináptico, el efecto a largo plazo de los antidepresivos consiste en disminuir la sensibilidad de estos receptores y aumentar así las posibilidades de neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica (Díaz, 1988; Baldessarini, 1991). Esta hipótesis no contradice la hipótesis clásica de la depleción de las monoaminas, porque también postula que en la base de los trastornos depresivos se encuentra disminuida la función de los sistemas catecolaminérgicos. Además permite explicar la desincronía que se produce entre los efectos bioquímicos inmediatos y los efectos clínicos que aparecen a largo plazo. La mejoría clínica no tiene lugar hasta que no se ha modificado la sensibilidad de los receptores.

Estas modificaciones al parecer, se establecen en regiones cerebrales relacionadas anatómicamente, donde los antidepresivos tricíclicos activan los autoreceptores de la estructura

presináptica y con ello decrecienten la liberación y la frecuencia de disparo de sus neuronas y por otro lado, en la estructura postsináptica límbica podrían estar ocurriendo procesos de sensibilización (Contreras, et al. 1993). Entre este tipo de conexiones neuronales destaca la transmisión serotoninérgica, la cual se origina en el núcleo del rafe, cuya porción dorsal y medial tiene relación con el área septal (Azmitia y Segal, 1978). En la región septal se encuentran receptores a diversos neurotransmisores, a la serotonina, entre otros. En trabajos previos de nuestro grupo ha sido demostrado que la acción crónica de diversos tratamientos antidepresivos, incluyendo el electrochoque, se establece por lo menos parcialmente en las neuronas septales, provocando un incremento en la frecuencia de disparo (Contreras, et al. 1990; 1993). Es posible suponer, de acuerdo a estos resultados que la depresión podría deberse a una alteración funcional de ésta región cerebral, lo cual podría ser compensado por el efecto de los tratamientos antidepresivos sobre sus neuronas que reciben aferencias del hipocampo (Marván, et al. 1992; Contreras, et al. 1993) y del núcleo dorsal del rafe (Contreras, et al. 1990; 1993).

El área septal es una estructura prominente del sistema límbico (ver apéndice 2). Se le ha implicado en el control de una variedad de procesos fisiológicos y conductuales (Jakab y Leranth, 1995) relacionados con funciones cognoscitivas superiores (aprendizaje y memoria), con emociones (miedo, agresión, estrés, ansiedad, depresión), así como también en la regulación autónoma (ingesta de alimento y agua, termoregulación, hibernación, osmoregulación y respuestas inmunes) (Staiger y Nürnberger, 1991; Jakab y Leranth, 1995). Además, el núcleo septal ha sido relacionado con el fenómeno de la autoestimulación eléctrica intracraneal e involucrado como uno de los centros del placer (Olds y Milner, 1954), por lo que se puede suponer que sea uno de los sitios de acción de los tratamientos antidepresivos (Contreras, et al. 1990).

Por otro lado, la desmetilimipramina, un antidepresivo tricíclico, bloquea de manera selectiva la recaptura de norepinefrina y su administración de manera crónica disminuye la tasa de recambio de este neurotransmisor, así como la frecuencia de disparo de neuronas del

locus coeruleus (Nyback, et al. 1975). El efecto farmacológico de este antidepresivo, también es dependiente del tiempo de administración. Por ejemplo, las neuronas del hipocampo modifican su tasa de disparo en proporción con la duración del tratamiento antidepresivo. La administración aguda de desmetilimipramina inhibe la frecuencia de disparo de las células noradrenérgicas postsinápticas del hipocampo, mientras que la administración crónica incrementa la frecuencia de disparo neuronal del hipocampo (Huang, 1979). A su vez, una lesión temprana por electrocoagulación en el núcleo septal lateral puede inducir cambios funcionales en la inervación del núcleo del rafe dorsal hacia esta estructura y cancelar el efecto de la desmetilimipramina aplicada tanto sistémica como microiontóforéticamente (Molina, et al. 1996).

El papel definitivo que la serotonina (5-HT) y la norepinefrina (NA) desempeñan en los trastornos depresivos aún no está esclarecido. Pero es de suponer que la depresión no puede ser explicada biológicamente a través de un sólo sistema neurotransmisor. Es necesario aceptar que las acciones de los fármacos antidepresivos se ejercen en varias partes del cerebro simultáneamente, en donde intervienen otros sistemas de neurotransmisión como sería el caso del sistema dopaminérgico implicado en los circuitos de recompensa y en el movimiento, funciones esenciales para el refuerzo, así como para ciertos aspectos de la motivación (Rosenzweig y Leiman, 1992). Entonces, el núcleo *accumbens* destaca como otra estructura susceptible al fenómeno de autoestimulación intracraneal, en tanto, posiblemente involucrado en los trastornos afectivos. De acuerdo con ello, en los clásicos experimentos de Olds y Milner (1954), se demostró que existen regiones cerebrales ubicadas en la porción rostral del encéfalo en las que, cuando el sujeto experimental está en condiciones de autoaplicarse estímulos eléctricos, los preferirá antes que alimentarse o tener actividad sexual y aún a drogas que son fuertemente reforzantes y que provocan adicción. En consecuencia, los tratamientos antidepresivos podrían ejercer su efecto terapéutico en la funcionalidad de estas estructuras. En otras palabras, si la anhedonia es uno de los principales síntomas que

caracterizan a la depresión, es de esperar un decremento de la sensibilidad de los mecanismos de recompensa cerebral.

De manera general, se ha sugerido que la disfunción del sistema mesolímbico pudiera ser una de las causas endógenas de la incapacidad para experimentar placer (anhedonia) y de la falta de motivación, que son síntomas principales del trastorno depresivo (Kapur y Mann, 1992; Willner, et al. 1992). La evidencia de que diversos antidepresivos incrementan la función mesolímbica también apoyan esta hipótesis (Fibiger y Phillips, 1981; Spyraiki y Fibiger, 1981; De Montis, et al. 1990; Serra, et al. 1990); por ejemplo, el tratamiento crónico con antidepresivos incrementa los niveles de dopamina extracelular en el núcleo accumbens (Serra, et al., 1990) y provoca desensibilización de los receptores dopaminérgicos presinápticos en áreas límbicas (De Montis, et al. 1990). En efecto, los nuevos antidepresivos como la nomifensina, la amineptina o bupropión son potentes bloqueadores de la recaptura de dopamina (Serra, et al. 1990).

Actualmente, empiezan a surgir evidencias provenientes tanto de estudios clínicos como preclínicos, de que la depleción dopaminérgica en el sistema nervioso central está involucrada con la patogénesis de algunos de los síntomas del trastorno depresivo mayor (Kapur y Mann, 1992; Alonso, et al. 1994). Esta hipótesis es fundamentada por varias observaciones recabadas a nivel clínico: a) han sido encontrados niveles reducidos en la concentración de tirosina en el líquido cefalorraquídeo de algunos pacientes deprimidos (Brown, et al. 1994); b) las drogas que decrementan la transmisión dopaminérgica central precipitan episodios depresivos (Kapur y Mann, 1992); c) los fármacos que incrementan la transmisión dopaminérgica como la L-DOPA (dihidroxifenilalanina), diferentes antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa, han mostrado tener propiedades antidepresivas (Díaz, 1988; Willner, et al. 1991); d) algunos pacientes deprimidos exhiben una paulatina disminución de la actividad locomotora (Willner, et al. 1991); e) han sido observados síntomas de depresión mayor que preceden o acompañan la pérdida de dopamina en la enfermedad de Parkinson (Randrup, 1975 ref. en Willner, et al.

1991); f) los metabolitos dopaminérgicos como el ácido homovanílico (HVA) se encuentran disminuidos en el líquido cefalorraquídeo de algunos pacientes deprimidos (Reddy, et al. 1992). Asimismo, diversos modelos animales para el estudio de la depresión han demostrado que: a) las ratas expuestas a choques eléctricos incontrolables en el paradigma de desesperanza aprendida muestran dificultades de aprendizaje en paralelo a un decremento en los niveles de dopamina en el núcleo *accumbens* (Zacharko y Anisman, 1991); b) la alteración conductual inducida en el paradigma de desesperanza es antagonizada por agonistas dopaminérgicos y es exacerbada por bloqueadores dopaminérgicos (Gambarana, et al. 1995); c) la conducta de desesperanza en ratas inducida por el nado forzado es decrementada por agonistas dopaminérgicos e incrementada por antagonistas dopaminérgicos (Cervo y Samanin, 1987; Borsini, et al. 1984; Borsini y Meli, 1988); d) el estrés pre y postnatal en ratas, puede predisponer el desarrollo de depresión en la etapa adulta evaluada en el nado forzado por una alteración dopaminérgica permanente en el núcleo *accumbens* (Alonso, et al. 1994).

Sin embargo, la localización exacta de la alteración dopaminérgica en el cerebro de pacientes deprimidos aún no está del todo clara; algunos de los estudios que anteriormente se mencionaron, sugieren que la alteración dopaminérgica se localiza en el sistema mesolímbico y especialmente en la inervación hacia el núcleo *accumbens*. En efecto, el tratamiento crónico con fármacos antidepresivos tricíclicos, la privación del sueño de movimientos oculares rápidos ó el choque electroconvulsivo, incrementan la respuesta de fármacos agonistas dopaminérgicos en diferentes paradigmas conductuales, mediadas posiblemente por la inervación dopaminérgica del núcleo *accumbens* (Fibiger y Phillips, 1981; Cervo y Samanin, 1987); los eventos aversivos inescapables decrementan el recambio de dopamina en el núcleo *accumbens* (Zacharko y Anisman, 1991); el tratamiento crónico con antidepresivos como la desmetilimipramina atenúa la sensibilidad del receptor adrenérgico α_2 , y facilita así, la transmisión dopaminérgica en el núcleo *accumbens* (Nurse, et al. 1985; Cervo y Samanin, 1987; Alonso, et al. 1994).

Lo anterior establece la hipótesis de que el núcleo *accumbens* sea un sitio cerebral directamente relacionado con la depresión, mediado por la acción dopaminérgica (Alonso, et al. 1994). Por ello, Mogenson y colaboradores (1988) han postulado que el núcleo *accumbens* es un centro de integración de conductas motivadas, dado que se encuentra ubicado entre las estructuras que conforman al sistema límbico y las que conforman el sistema de los núcleos basales (ver apéndice 1). Para este autor, la información sensorial tanto exteroceptiva como propioceptiva es relevante para la ejecución de conductas motivadas que se integran en estructuras del cerebro anterior; basado en esto, propuso un modelo para explicar los mecanismos neuronales involucrados en la transición de los aspectos motivacionales a los aspectos consumatorios de la conducta, dado que prácticamente todo acto motivado conlleva un acto motor. Este modelo involucra conexiones de la corteza prefrontal, del hipocampo, de la amígdala y del área tegmental ventral hacia el núcleo *accumbens* en donde se integra la información proveniente de estructuras límbicas. Además, el núcleo *accumbens* establece conexiones con estructuras del sistema de los ganglios basales (pálido ventral y el subtálamo) de los cuales a su vez, parten fibras que forman parte del haz medial del prosencéfalo y terminan en el núcleo pedúnculo-pontino y en la zona incerta caudal, regiones mesencefálicas relacionadas con el inicio de la actividad locomotora (Swanson y Mogenson, 1981; Kelley, et al. 1989). Así, estas regiones mesencefálicas establecen conexiones en forma directa o indirecta con los circuitos neuronales a nivel de la médula espinal. El circuito queda integrado de la siguiente manera: el núcleo pálido ventral envía proyecciones directas al tálamo dorsomedial y de éste a la corteza prefrontal (López -Antúnez, 1993), esta región cortical tiene conexiones de regreso al tálamo dorsomedial y al núcleo *accumbens* (Fig. 1). Por otra parte, el núcleo *accumbens* envía proyecciones hacia la región subtalámica, la cual establece conexiones directas con el núcleo pedúnculo-pontino, el cual forma parte de la región motora mesencefálica que se le ha considerado como una vía final común en la que convergen la información proveniente de las estructuras del cerebro (Mogenson y Yang, 1991).

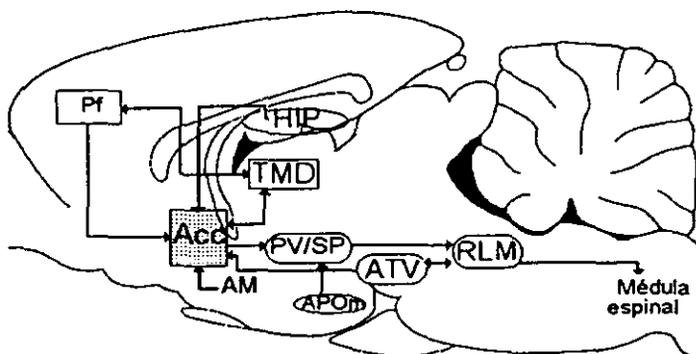


Fig. 1. Representación esquemática y conexiones neuronales que forman parte del circuito propuesto por Mogenson y cols. (1988) para la transición de la motivación a la ejecución de conductas motivadas. El núcleo accumbens (Acc) tiene un papel importante en este modelo ya que recibe aferencias desde estructuras del sistema límbico tales como la amígdala (AM) y el hipocampo (HIP) así como de la corteza prefrontal (Pf) y del área tegmental ventral (ATV). El Acc envía la información a los sistemas motores del pálido ventral (PV) y subpálido (SP), los cuales, junto con áreas circundantes como el área preóptica medial (APOm), envían la información a través del haz medial del prosencéfalo a las regiones locomotoras subtalámica y mesencefálica que tienen conexiones descendentes con el núcleo pedículo pontino y la región locomotora mesencefálica (RLM), los cuales establecen conexiones directas o indirectas a diferentes niveles de la médula espinal. Una proyección descendente del Acc al tálamo mediodorsal (TMD) y de ahí a la corteza Pf, también forma parte de este circuito.

Las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral constituyen el origen principal de la vía dopaminérgica mesolímbica y mesocortical (ver apéndice 3). Los estudios conductuales han determinado las funciones de estas vías dopaminérgicas modificando experimentalmente la neurotransmisión dopaminérgica tanto a nivel mesolímbico como nigroestriatal, para así establecer su participación en funciones motoras (Kelley, et al. 1989). Por su parte, los estudios electrofisiológicos y conductuales han mostrado que el sistema dopaminérgico mesolímbico juega un papel importante en el inicio, ejecución e integración sensoriomotora de conductas dirigidas a sucesos biológicamente significativos tales como la alimentación, y en la realización de tareas relacionadas con la

obtención de recompensa (Swanson y Mogenson, 1981). Por tanto, el sistema dopaminérgico mesolímbico modula las acciones motoras de diferentes tipos de conductas dirigidas hacia una meta (motivadas). En donde, el núcleo *accumbens* desempeña un papel importante en este circuito propuesto por Mogenson, de ahí que sea considerado como un centro de integración de funciones límbicas y motoras (Mogenson, et al. 1988).

En consistencia, para determinar el papel funcional del sistema dopaminérgico en el núcleo *accumbens*, se han utilizado diferentes manipulaciones experimentales como la inyección directa de agonistas y antagonistas dopaminérgicos. La administración directa de dopamina sobre el núcleo *accumbens* incrementa la locomoción; mientras que, la inyección de antagonistas dopaminérgicos bloquea la respuesta locomotora inducida por la administración sistémica de amfetamina (Koob y Swerdlow, 1988).

De manera particular, la proyección dopaminérgica del núcleo *accumbens* está involucrada en la mediación de respuestas motoras asociadas con un incremento en la motivación (Kelley, et al. 1989). La administración de drogas adictivas en animales de experimentación incrementa la transmisión dopaminérgica de esta área, dando como resultado la activación conductual, este incremento está asociado con un efecto positivo tanto en animales como en el humano ante la autoadministración de drogas (Johnson y Uhlenthuthl, 1980; Wise y Rompre, 1989). Así, esto sugiere que en un estado fisiológico "normal", la actividad incrementada de dopamina en el sistema mesolímbico tiene como resultado un incremento en la respuesta exploratoria y en la tendencia a la búsqueda de estimulación ambiental (Kelley, et al. 1989).

Otra alternativa de estudio se ha establecido por el uso de neurotoxinas específicas para la destrucción de terminales dopaminérgicas, por ejemplo con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (Kostrzewa, 1993). Se trata de un neurotóxico con acción neurodegenerativa selectiva sobre neuronas catecolaminérgicas por su alta afinidad por los mecanismos de recaptura de las aminas biogénicas; incluso puede actuar como un falso neurotransmisor al ser recapturada, almacenada y liberada a través de las vesículas sinápticas (Jonsson, 1983).

Los efectos citotóxicos y las acciones de la 6-OHDA se ejercen de manera general en las neuronas monoaminérgicas, es decir, posee potentes acciones neurotóxicas sobre dos sistemas de neurotransmisión, el noradrenérgico y el dopaminérgico. Para poder asegurar su selectividad sobre la denervación dopaminérgica, es necesario inyectar un potente inhibidor de la recaptura de norepinefrina como la desmetilimipramina o la protriptilina, los cuales bloquean los autorreceptores adrenérgicos e impiden que la neurotoxina sea capturada por neuronas noradrenérgicas. Los tricíclicos deben ser administrados en dosis de 20 a 25 mg/Kg (i.p.) entre 15 y 30 minutos antes de la administración *in situ* de 6-OHDA (Jonsson, 1983; Kostrzewa, 1993). De esta manera, este pretratamiento es eficiente para proteger las neuronas noradrenérgicas, y exponer sólo a las neuronas dopaminérgicas a la acción degenerativa, con lo cual es posible inferir su función en base a los cambios conductuales observados en el repertorio del animal tras la destrucción de dicho sistema.

Estos estudios se han enfocado sobre todo en demostrar el papel funcional que tiene la dopamina en el sistema mesolímbico con respecto a la conducta de recompensa y la actividad locomotora (Brundin, et al. 1988). La destrucción de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (especialmente, las del núcleo *accumbens*) producen una serie de déficits en el comportamiento motor, consistentes en una reducción de la conducta locomotora espontánea y de la exploratoria (Taghzouti, et al. 1985; Koob y Swerdlow, 1988). Estas alteraciones de la conducta motora y motivacional dependerán del sitio y la extensión de la lesión (Kostrzewa, 1993).

Asimismo, la lesión con 6-OHDA reduce las concentraciones de dopamina en un 95 y 99% con respecto a los niveles control después de 7 días de la cirugía y cuatro semanas después se observa un decremento extracelular del ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) y del ácido homovanílico (HVA), principales metabolitos dopaminérgicos (Wolterink, et al. 1990; Maidment y Villafranca, 1997). Los estudios de la lesión dopaminérgica con 6-OHDA sobre el núcleo *accumbens*, han establecido un papel modulador de la dopamina sobre la actividad locomotora, ya que la inyección bilateral de dopamina sobre este núcleo

incrementa la actividad motora en animales lesionados con 6-OHDA (Koob y Swerdlow, 1988). Por lo anterior, se acepta que el núcleo *accumbens* es una estructura cerebral involucrada en la modulación locomotora. La vía a través de la cual la dopamina modula esta actividad es por medio de una proyección de tipo inhibitoria que va del núcleo *accumbens* al subtálamo y la región mesencefálica (Starkstein, et al. 1988). Además, este tipo de lesión puede destruir las fibras ascendentes catecolaminérgicas a nivel del haz medial del prosencéfalo e inducir una depleción de dopamina tanto en el núcleo *accumbens*, como en el septum y el estriado anteroventromedial (Fink y Smith, 1980).

Los estudios de lesiones encefálicas ó el daño intencional que se realiza en una parte del cerebro con el propósito de descubrir su función, son ampliamente utilizados en la investigación psicofisiológica (Carlson, 1996). Sin embargo, la interpretación se complica por el hecho de que las regiones del encéfalo se encuentran interconectadas, y ninguna parte hace una sola cosa. Cuando un núcleo es destruido, la lesión también puede degenerar axones que pasen por el área. Si una estructura normalmente inhibe a otra, los cambios observados en la conducta pueden en realidad deberse a la desinhibición de esta segunda estructura. En este sentido, la lesión de una estructura relacionada anatómicamente con otra puede indicarnos sus relaciones funcionales.

La citoarquitectura anatomofuncional de las estructuras implicadas en este estudio podría representar el mecanismo básico del por qué la estimulación de una de ellas puede suprimir algunas conductas y su lesión disparar otras (Jakab y Leranth, 1995). En otras palabras, la lesión septal decremента la conducta de ocultamiento en la prueba de enterramiento defensivo (Menard y Treit, 1996), incrementa la conducta exploratoria en el laberinto de brazos elevados (Treit, et al. 1993) y produce efectos de tipo ansiolítico (Yadin, et al. 1993); mientras que la lesión del núcleo *accumbens*, del hipocampo o del área tegmental ventral decremента la conducta exploratoria (Kelley, et al. 1989). Por otro lado, las terapias antidepresivas producen incremento de la frecuencia de disparo de las neuronas

del septum lateral, por lo cual también es posible suponer que un abatimiento neuronal en esta estructura sea uno de los correlatos del trastorno depresivo (Contreras, et al. 1990); incluso un incremento en la frecuencia de disparo del núcleo septal ante la administración sistémica de clorimipramina, puede deberse a un fenómeno de desinhibición septal, por un bloqueo selectivo de las neuronas catecolaminérgicas de la amígdala basolateral (Contreras, et al. 1992). En este sentido, Thomas y colaboradores (1991) han observado que la frecuencia de disparo neuronal del septum lateral disminuye ante la presencia de un estímulo condicionado aversivo y se incrementa al concluir ese estímulo aversivo. A su vez, en animales expuestos a la prueba de nado forzado también se ha observado un decremento de la frecuencia de disparo neuronal del septum (Contreras, et al. 1998a).

Los cambios observados en la actividad unitaria del septum sugieren que este núcleo podría ser considerado como uno de los blancos primarios donde se ejercen los procesos conductuales relacionados con estados hedónicos (Thomas, et al. 1991) y uno de los sitios de acción de fármacos con potencia antidepresiva (Contreras, et al. 1989; 1990; 1998a). Sin embargo, es posible que existan neuronas de otras estructuras que posiblemente se activen y algunas otras se inhiban en paralelo. Incluso Grauer y Thomas (1982) sugieren la existencia de dos niveles anatómicos en paralelo involucrados en dos diferentes tipos de recompensa, donde la autoestimulación del septum es altamente hedónica para el animal y la mantendrá a pesar de haber sido sometido previamente a estímulos aversivos, mientras que la autoestimulación del hipotálamo o de otras estructuras relacionadas con el haz medial del prosencéfalo serán demasiado susceptibles a los eventos aversivos, por tratarse de estructuras relacionadas con conductas incentivas y la autoestimulación intracraneal puede llegar a suprimirse.

Tanto el septum, como el núcleo accumbens, reciben fibras dopaminérgicas del área tegmental ventral (White, 1991). Se sabe que el incremento en la neurotransmisión dopaminérgica está asociada con estados motivacionales positivos (Di Chiara, 1995); por

ejemplo, en animales que han sido privados de alimento, se observan incrementos de los niveles de dopamina extracelular en el núcleo accumbens ante la presentación de comida ó de agua azucarada (Zacharko y Anisman, 1991; Wilson, et al. 1995). Asimismo, el núcleo accumbens es un núcleo involucrado en la conducta motora asociada a estados motivacionales (Mogenson, et al. 1988) ya que se han observado incrementos en los niveles extracelulares de dopamina bajo condiciones relacionadas a la motivación apetitiva (Salamone, et al. 1994). Por otro lado, el núcleo accumbens ha sido considerado como un blanco crítico en la acción de las drogas de abuso (Di Chiara, 1995), todas las drogas adictivas como los psicoestimulantes, los opioides, el etanol, la nicotina y la fenciclidina incrementan la dopamina extracelular en el núcleo accumbens (Pontieri, et al. 1995). Asimismo, diversos antidepresivos también incrementan los niveles de dopamina en el núcleo accumbens (Ichikawa y Meltzer, 1995). En contraste, la disminución de la neurotransmisión dopaminérgica esta asociada con estados motivacionales negativos (Di Chiara, 1995). En diversos paradigmas conductuales para el estudio experimental de la depresión, se ha observado un decremento de los niveles extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens y otras estructuras relacionadas (Zacharko y Anisman, 1991; Willner, et al. 1991; Alonso, et al. 1994; Di Chiara, 1995). La anhedonia y la falta de motivación caracterizada por un abatimiento del estado de ánimo y retardo psicomotor (Willner, et al. 1991) en el trastorno depresivo se deben entonces, al menos en parte a la disminución de la actividad dopaminérgica (Willner, et al. 1992; Kapur y Mann, 1992). El núcleo septal y el núcleo accumbens son estructuras cerebrales donde se representa el fenómeno de la autoestimulación intracraneal en animales de experimentación, lo que pone de manifiesto la importancia de estas estructuras en la fisiopatología de la depresión. Ya se mencionó que las terapias antidepresivas pueden actuar sobre el complejo septal y accumbal de modos diversos, pero aún no se conoce si ambas estructuras pudieran estar relacionadas funcionalmente en cuanto a las acciones de los fármacos antidepresivos.

Con todo lo anteriormente expuesto, si consideramos que el movimiento es el elemento básico en la expresión de la conducta, en cuanto representa la forma más general en que los seres vivos reaccionan a los estímulos que constituyen su universo sensorial (López-Antúnez, 1993) y si la función dopaminérgica del núcleo *accumbens* constituye el substrato de la integración límbica de muchos actos motivados que caracterizan a toda la conducta prácticamente y cuya lesión provoca déficit en la actividad motora (Mogenson, et al. 1988; Koob y Swerdlow, 1988); luego entonces, se puede hipotetizar que la función dopaminérgica del núcleo *accumbens* integra los procesos que de algún modo inician, dirigen, mantienen y finalmente detienen una secuencia de conductas dirigidas hacia actos que son biológicamente significativos para el organismo. Es por ello, que el presente estudio consistió en determinar si la lesión de las terminales dopaminérgicas del núcleo *accumbens* modifica las acciones de la desmetilimipramina en la prueba de nado forzado y en la actividad neuronal del núcleo septal, zona de autoestimulación, relacionada con estados hedónicos y por tanto, involucrada en la conducta emocional y en la acción de fármacos antidepresivos.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

*Anota tus ideas,
porque las ideas,
como las plumas finas,
se pierden muy fácilmente.*

Carlos M. Contreras

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La depresión es un desorden complejo, frecuente e invalidante, que afecta a millones de personas en todo el mundo, con ello se convierte en una enfermedad severa que tiene fuerte impacto sobre la salud pública, lo cual justifica su estudio (Pichot, 1994). Sin embargo, el estudio de la fisiopatología de la depresión es en cierta medida limitado, dado que el acceso a un paciente deprimido reviste dificultades de tipo ético. Por ello, se hace necesario utilizar otras alternativas, en donde figuran las aproximaciones a través de modelos experimentales en animales de laboratorio, para determinar las acciones de diversos fármacos antidepresivos (Contreras, et al. 1990).

Desde que Olds y Milner (1954) propusieron el papel reforzante que tiene la estimulación eléctrica de ciertas regiones del cerebro, se han elaborado diversas hipótesis sobre las estructuras involucradas y su función. Entre éstas han sido involucradas todas las estructuras asociadas con el haz medial de prosencéfalo. Estas fibras parecen originarse a partir de los grandes reservorios catecolaminérgicos. En adición, ya ha sido demostrada la participación de estructuras del sistema límbico en la conducta de autoestimulación. Estos sitios incluyen al núcleo septal y al núcleo *accumbens*. Así, se ha involucrado al sistema de recompensa cerebral para explicar diversas patologías debidas a su disfunción, como lo es la depresión. En base a ello, se ha reportado que algunos fármacos antidepresivos aplicados de manera crónica no sólo actúan sobre la síntesis de norepinefrina y de serotonina, sino que también modifican la neurotransmisión dopaminérgica del sistema mesolímbico, el cual ha sido relacionado en la conducta motivacional y hedónica.

El núcleo *accumbens* es una estructura que forma parte del sistema mesolímbico, es rico en dopamina, un neuromodulador involucrado en la mediación de estados hedónicos, por lo cual es atractivo para el estudio de una participación integradora de las acciones de los tratamientos antidepresivos junto con el núcleo septal, el cual ha sido involucrado en la fisiopatología de la depresión y en la acción de los fármacos antidepresivos (Contreras, et al. 1989; 1990; 1998a).

De manera tal que, siendo la anhedonia uno de los síntomas característicos de los pacientes deprimidos, es de suponer que existen alteraciones en estos centros de autoestimulación intracraneal (Kapur y Mann, 1992; Willner, et al. 1992; Alonso, et al. 1994). Sin embargo, no existen evidencias que aborden la relación que podrían tener el septum, el núcleo accumbens y el sistema dopaminérgico en los trastornos afectivos. Es por esta razón que se espera que la lesión neurotóxica del núcleo *accumbens* con 6-Hidroxidopamina (6-OHDA) modificara las acciones farmacológicas de la desmetilimipramina en la prueba de nado forzado y en la actividad de disparo de neuronas septales.

Por lo tanto, los objetivos del presente trabajo consistieron en:

- 1) Evaluar los efectos que tiene la lesión (6-OHDA) de las terminales dopaminérgicas del núcleo *accumbens* en la prueba de actividad locomotora en campo abierto y la prueba de nado forzado.
- 2) Determinar las acciones del tratamiento con desmetilimipramina en animales lesionados con 6-OHDA, en la prueba de actividad locomotora y la prueba de nado forzado.
- 3) Determinar las posibles variaciones de las propiedades electrofisiológicas de la actividad unitaria extracelular del núcleo septal, en animales sometidos a la lesión intra-*accumbens* con 6-OHDA y tratadas con desmetilimipramina.

MATERIAL Y MÉTODO

*La imaginación es la facultad
que revela las relaciones ocultas entre las cosas.
No importa que en el caso del poeta
actúe sobre fenómenos que pertenecen al mundo de la sensibilidad,
y que en el caso del hombre de ciencia
influya sobre los hechos y los procesos naturales.*

Octavio Paz

MATERIAL Y MÉTODO

El Programa experimental se llevó a cabo en varias etapas: 1) Las ratas fueron sometidas a una ovariectomía para evitar que las oscilaciones hormonales influyeran en el experimento. 2) Después de 7 días de recuperación de esta cirugía, las ratas fueron sometidas a una cirugía estereotáxica para la lesión del núcleo *accumbens*. 3) Se dejaron transcurrir nueve días de recuperación, durante los cuales se les administró diariamente inyecciones intraperitoneales de solución salina (0.9%) o desmetilimipramina (10 mg/Kg). 4) Al octavo día, a cada animal se le aplicó una preprueba conductual y veinticuatro horas después se les sometió primero a la prueba de actividad locomotora en campo abierto y posteriormente a la prueba de nado forzado. Las pruebas conductuales fueron realizadas en un horario comprendido entre las 9:00-10:00 a.m. 5) Los animales fueron colocados en una caja de secado, para continuar después con el registro electrofisiológico unitario extracelular del núcleo septal lateral. Se descendió una micropipeta al núcleo septal lateral (NSL) y se procedió a localizar una célula activa. Se dejaron transcurrir aproximadamente de 3 a 5 minutos para confirmar la ausencia de cambios súbitos en la amplitud y/o de la frecuencia de disparo, lo cual fue interpretado como la estabilización del trazo. Entonces, se capturó la actividad unitaria del núcleo septal lateral durante 9 minutos en un programa computarizado diseñado para este fin. Se registraron en promedio 7 células por cada rata (ver fig. 2).

Sujetos

Se utilizaron ratas albinas de la cepa Wistar, hembras de 2 ½ meses de edad, con peso entre los 200 y 300 g. Todos los animales (N=39) fueron mantenidos en un bioterio de estancia en grupos de diez, en cajas de acrílico traslúcidas (45 x 30 x 30 cm), con un ciclo de luz obscuridad de 12:12 hrs, con libre acceso a agua y alimento.

Ovariectomía

Una vez anestesiada la rata con éter, se procedió a realizar la ovariectomía por aproximación ventral, rechazando lateralmente las asas intestinales hasta exponer los ovarios y

los oviductos. Se ligaron éstos, junto con los vasos sanguíneos a través de un punto de anclaje y los ovarios fueron extraídos. Se realizaron puntos en cruz para suturar los músculos rectos anteriores del abdomen y puntos en U para suturar la piel. Después de 7 días de recuperación, se procedió con el tratamiento experimental.

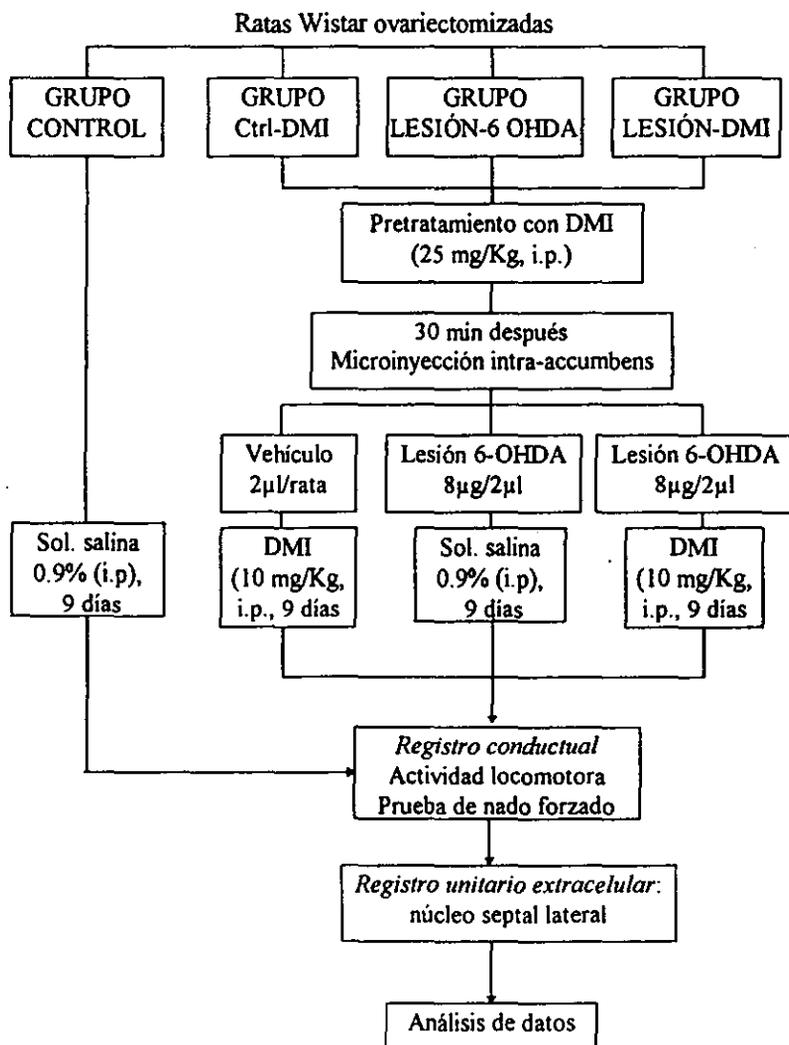


Fig. 2. Diagrama de trabajo.

Diseño experimental

Para llevar a cabo el tratamiento experimental se empleó un diseño transversal de grupos independientes con dos factores consistentes en la lesión de la terminal dopaminérgica del núcleo *accumbens* ante la administración local de 6-OHDA (2,4,5-Trihidroxifenetilamina Hbr) y el tratamiento farmacológico con un antidepresivo tricíclico, desmetilimipramina (10 mg/Kg, i.p.); la variable dependiente correspondió a los efectos conductuales y electrofisiológicos producidos por la lesión neurotóxica. Los sujetos fueron asignados a una de las condiciones y la información obtenida a partir de este diseño fue de tipo exploratorio, es decir, sirvió para conocer si la manipulación farmacológica con la neurotoxina en el núcleo *accumbens*, produce algún efecto sobre las propiedades farmacológicas de la desmetilimipramina en las pruebas conductuales utilizadas, y si modifica la tasa de disparo de las neuronas septales.

Se integraron cuatro grupos de animales, los cuales fueron nombrados de acuerdo a las abreviaturas especificadas en cada paréntesis:

- A) Grupo Control-salina (Ctrl-salina) animales intactos, recibieron inyecciones intraperitoneales de solución salina durante 9 días, n= 10.
- B) Grupo experimental con vehículo intra-*accumbens*, más tratamiento con desmetilimipramina (Ctrl-DMI), n= 9.
- C) Grupo experimental con lesión 6-OHDA intra-*accumbens* (Lesión-salina), recibió inyecciones intraperitoneales de solución salina durante 9 días, n= 10.
- D) Grupo experimental con lesión 6-OHDA intra-*accumbens*, más tratamiento con desmetilimiprima (Lesión-DMI), n= 10 (ver tabla 1).

Lesión intra-accumbens bilateral.

Para realizar la lesión bilateral, se diseñó una cánula guía y una inyectora. La primera fue construida a partir de una aguja hipodérmica de acero inoxidable (No. 22 X 32 mm) de 16 mm de longitud. La aguja inyectora fue construida a partir de agujas dentales estériles (No. 27.

diámetro externo 0.40 mm), de 21 mm de longitud y fue acoplada a una microjeringa Hamilton de 10 μ l a través de un tubo de polietileno y, a su vez a un micromanipulador manual (Stoelting Co. 51218). La aguja inyectora salió 4mm por abajo de la longitud de la cánula guía, con la finalidad de evitar que la substancia inyectada se difundiera por capilaridad a través de la cánula guía. Las cánulas anteriormente descritas fueron colocadas de acuerdo a las coordenadas del Atlas de Paxinos y Watson (1982) para la microinyección bilateral aguda de 6-OHDA Hbr SIGMA (2,4,5-Trihidroxifenetilamina) sobre el núcleo *accumbens*.

De esta manera, la intervención quirúrgica intracraneal para cada uno de los grupos consistió en lo siguiente:

a) Grupo control-salina (Ctrl-salina)

Estos animales (n=10) ovariectomizados fueron sometidos sólo a una pequeña incisión en la piel en la parte superior de la cabeza, para exponer las suturas craneales y se procedió a suturar con puntos en U, sin realizar ningún trépano; los animales fueron devueltos al bioterio de estancia. Se les administró solución salina estéril (0.9%, i.p.) diariamente durante nueve días en un volumen igual para los grupos Ctrl-DMI y grupo Lesión-DMI tratados con desmetilimipramina HCL (10mg/Kg).

b) Grupo Lesión (Lesión-salina)

Un grupo de diez hembras ovariectomizadas fueron sometidas a cirugía estereotáxica con el objeto de lesionar las terminales dopaminérgicas del núcleo *accumbens*. El animal fue pesado, y después introducido en una campana anestésica la cual contenía éter. Una vez anestesiada, fue sacada del recipiente y rápidamente colocada en el aparato estereotáxico. Se le rasuró la cabeza y se procedió a iniciar la cirugía. Para ello se hizo una incisión sobre la piel del cráneo en dirección rostro-caudal; se raspó el periostio y se localizó la sutura de bregma, identificada en la intersección del hueso frontal y los huesos parietales en la línea media. Se realizaron dos trépanos (aproximadamente de 1mm de diámetro), orientados estereotáxicamente de acuerdo a las coordenadas de Paxinos y Watson (1982), hacia el núcleo *accumbens* (Ap=

1.5 mm, L= \pm 1.0 mm, y H= -5.5 a -6.5 mm). Se administró como pretratamiento desmetilimipramina (HCL SIGMA 25 mg/Kg, i.p.) 30 minutos antes de la lesión, con el objeto de proteger el sistema noradrenérgico. Después la cánula se introdujo hasta que hizo contacto con la duramadre y a partir de ésta, se midió la coordenada vertical. Se esperó 5 minutos antes de microinyectar la neurotoxina, para proceder a la microinyección de 6-OHDA Hbr (8 μ g/ 2 μ l) disuelto en ácido ascórbico (0.2 mg/ml) y líquido cefalorraquídeo artificial (mM: NaCl 125, KCl 2.5, CaCl₂ 2.0, MgSO₄ 2.0, NaHCO₃ 25.0, NaH₂PO₄ 1.25, Glucosa 11.0 saturado con 95% de O₂/5% CO₂, pH de 7.4). Esta solución se aplicó en un volumen de 0.2 μ l/min, utilizando un micromanipulador manual (Stoelting Co. 51218). La aguja permaneció en el lugar 5 min para permitir la difusión de la neurotoxina antes de retirar tanto la aguja inyectora como la cánula guía.

Al concluir con la lesión bilateral, la incisión fue suturada con puntos en U. Posteriormente el animal fue retirado del aparato esterotáxico y colocado en una caja con aserrín para su recuperación, después de la cual fue devuelto al bioterio de estancia con sus compañeros de caja. Durante los nueve días siguientes a la cirugía de lesión, se les administró diariamente solución salina estéril (0.9%) intraperitonealmente.

c) Grupo Ctrl-DMI.

Nueve ratas hembras ovariectomizadas fueron sometidas a los mismos procedimientos quirúrgicos del Grupo Lesión-salina, excepto que recibieron solamente inyecciones bilaterales intracraneales de vehículo 0.2 mg/ml, ácido ascórbico y líquido cefalorraquídeo artificial intracumbens con previo tratamiento con desmetilimipramina HCl (25 mg/Kg). Se utilizó éter como anestésico. Al concluir la administración bilateral del vehículo, la incisión fue cerrada con puntos en U. Los animales fueron devueltos al bioterio de estancia; durante nueve días de recuperación, se les administró diariamente desmetilimipramina HCl (10 mg/Kg, i.p.).

d) Grupo Lesión-DMI

Diez ratas hembras ovariectomizadas se sometieron a una intervención quirúrgica similar al del grupo Lesión-60HDA, excepto en que a este grupo durante los nueve días restantes a su recuperación, se les administró diariamente desmetilimipramina HCL (10 mg/Kg) intraperitonealmente.

TABLA 1. Grupos experimentales, tratamiento recibido y número de animales registrados por grupo. Abrev: DMI (desmetilimipramina), LCRA (Líquido cefalorraquídeo artificial).

Grupo experimental	Pre-tratamiento 30 min antes de la lesión	Cirugía intracraneal	Tratamiento post-lesión durante 9 días	No. de animales
Ctrl-salina	Solución salina (0.9%) i.p.	Incisión en la piel de la cabeza	Solución salina (0.9%) i.p.	10
Ctrl-DMI	25 mg/Kg de DMI i.p.	Vehículo intra-accumbens 2µl/rata; ácido ascórbico 0.2 mg/ml en LCRA, en 0.2 µl/min	DMI 10 mg/Kg i.p.	9
Lesión-salina	25 mg/Kg de DMI i.p.	Lesión neuroquímica intra-accumbens: 6-OHDA 8µg/2µl; ácido ascórbico 0.2 mg/ml en LCRA, en 0.2 µl/min	Solución salina (0.9%) i.p.	10
Lesión-DMI	25 mg/Kg de DMI i.p.	Lesión neuroquímica intra-accumbens: 6-OHDA 8µg/2µl; ácido ascórbico 0.2 mg/ml en LCRA, en 0.2 µl/min	DMI 10 mg/Kg i.p.	10

Observaciones conductuales

Al noveno día de tratamiento, los animales fueron inyectados dos horas previas a la sesión conductual (7:00 a.m) con solución salina estéril (0.9%) o con desmetilimipramina HCL (10 mg/Kg) i.p. de acuerdo al grupo perteneciente. Todos los grupos fueron sometidos a una sola sesión en la prueba de actividad locomotora en campo abierto, y posteriormente a la prueba de nado forzado, con su respectiva preprueba aplicada veinticuatro horas antes.

Actividad locomotora en campo abierto

La prueba consistió en colocar al animal en una caja de acrílico (44 x 33 cm de base x 20 cm de altura) con el piso dividido en 12 cuadros (11 x 11 cm). Se llevó a cabo una preprueba de cinco minutos, sin valor estadístico y veinticuatro horas después, se realizó el registro de prueba con una duración de 5 minutos. Las variables a evaluar fueron: a) el número de cuadros cruzados; b) la latencia al mayor periodo de inactividad locomotora, definido, como el tiempo transcurrido desde el inicio de la prueba hasta la aparición del periodo más prolongado de permanencia en un sólo cuadro y, c) la duración del mayor periodo de inactividad locomotora, definido como el periodo más prolongado en el que el animal permaneció en un sólo cuadro (fig. 3a).

El criterio de evaluación para considerar que el animal había cruzado un cuadro es cuando éste tuviera $\frac{3}{4}$ partes del cuerpo en un cuadro, sin tomar en cuenta el rabo. Inmediatamente después de la ejecución de la prueba de actividad locomotora en campo abierto, los animales fueron sometidos a la prueba de nado forzado.

Prueba de nado forzado

Se utilizó la prueba de nado forzado diseñada por Porsolt y cols (1977), modificada en cuanto a las características del estanque (fig. 3b). El animal fue colocado en un estanque rectangular (50 x 35 cm de base x 60 cm de altura) con agua a una temperatura de $25^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{C}$. El nivel del agua varió de acuerdo a la longitud del animal (21-23 cm), de tal manera que la rata pudiera tocar el fondo del estanque y mantener la narina por fuera de la superficie del agua. La primer sesión tuvo una duración de 15 minutos, después de los cuales los animales fueron colocados en una caja de secado a temperatura ambiente, esta sesión fue llamada pre-prueba, cuyos resultados no fueron tomados en cuenta para el análisis estadístico. Veinticuatro horas después se realizó la sesión de prueba, la cual tuvo una duración de cinco minutos. En esta ocasión, se evaluarón los periodos de actividad conductual considerando toda acción enérgica que implicara la modificación del estado de reposo o de desplazamiento del animal.

Las conductas a evaluar fueron las siguientes: a) conducta de inmersión, definida como aquella en la que el animal se introdujo debajo del agua e hizo contacto con la narina y/o las dos extremidades superiores en alguno de los cuatro ángulos en el fondo del estanque rectangular o bien, cuando se desplazó con las cuatro extremidades por el fondo del estanque; b) conducta de salto, cuando el animal tocó el fondo del estanque con una o dos de las extremidades inferiores y se lanzó con vigor hacia la superficie del nivel del agua; c) conducta de nado con desplazamiento, cuando el animal se trasladó de un lugar a otro manteniendo la narina por arriba del nivel del agua y moviendo las extremidades, y d) nado vigoroso, definido como aquellos movimiento enérgicos de las extremidades superiores e inferiores e interpretados como intentos del animal para trepar por el estanque en alguno de los extremos del recipiente.

Asimismo, para el análisis estadístico el tiempo empleado en estas conductas fue contabilizado y abstraído del resto del tiempo total de la observación conductual (300 seg); es decir, el tiempo restante se juzgó como inmovilidad, definida como todos aquellos movimientos necesarios y no vigorosos, que le permitieran al animal mantenerse a flote y sacar la narina por arriba del nivel del agua, es decir, aquellos episodios en los cuales el animal tocó el fondo del estanque con una o dos de las extremidades inferiores y/o la cola, manteniendo la narina por arriba del nivel de agua y cuando el animal mantuvo su cuerpo sobre el agua, en posición vertical u horizontal, sin que su cuerpo cambiara de un lugar a otro con respecto a un punto fijo. Las variables a evaluar fueron: a) el número de periodos de actividad conductual, definida como la suma de todas las actividades de nado vigoroso que indicaran la búsqueda de escape; b) el tiempo total de actividad conductual y c) el tiempo total de inmovilidad, definido como el tiempo restante de la suma de todas las conductas de actividad presentadas durante la sesión.

Después de la prueba de nado forzado, los animales fueron colocados en una caja de acrílico para su secado y se esperó media hora para proceder con el registro unitario extracelular. Todas las sesiones de prueba fueron filmadas para posteriormente realizar un registro sobre el videotape que permitiera la verificación una y otra vez de los resultados obtenidos.

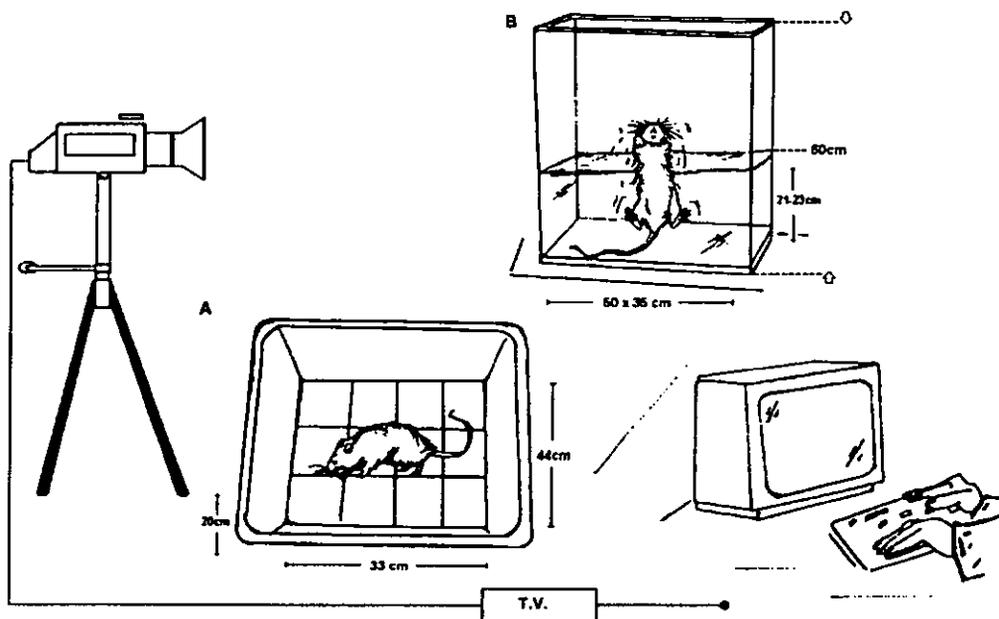


Fig. 2. Se esquematizan las pruebas conductuales empleadas. A. Representa la prueba de actividad locomotora en campo abierto y B. la prueba de nado forzado, la cual es útil para medir la eficacia de algunos fármacos antidepresivos. Se cuantificó la actividad motora, así como la inmovilidad.

Registro electrofisiológico

Cirugía estereotáxica

Se les administró etil-carbamato como anestésico (uretano: 1 g/Kg, disuelto en solución salina fisiológica) por vía intraperitoneal (i.p.). Cuando el animal presentó cambios respiratorios o movimientos sugerentes de que la anestesia se estaba desvaneciendo, se administró entre el 10 y el 20% de la dosis original, hasta que se logró la inmovilidad total y la ausencia de respuesta ante la estimulación sensorial. La cirugía estereotáxica comenzó cuando la cabeza del animal fue fijada en un aparato estereotáxico, y se procedió a realizar un corte en dirección

rostro-caudal en la línea media de la cabeza de la piel rasurada, dejando al descubierto el cráneo y desprendiendo el periostio. Se usaron las coordenadas del Atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1982) y se localizaron las suturas craneales (bregma y lamda). Con un taladro dental se realizaron las trepanaciones correspondientes por donde se descendieron los electrodos hacia el núcleo septal lateral (NSL, $L = \pm 0.5$ mm, $Ap = -0.2$, $H = -3.0, 5.0$ mm).

Registro Unitario Extracelular

Para el registro de la actividad unitaria se colocó al animal en una caja faradizada y se introdujo en el núcleo septal lateral una micropipeta de vidrio con una punta de 1-2 μm de diámetro (5 M Ω de resistencia), conteniendo solución conductora (NaCl, 1M). El electrodo de registro se hizo descender a través de un micromanipulador hidráulico (Stoelting Co. 1055) hasta una altura comprendida de 3.0 a 5.00 mm por debajo de la superficie de la corteza cerebral. La señal obtenida por el electrodo de registro se capturó en un preamplificador (Grass P 75111L, Filtros: Baja 300Hz; Altas: 3KHz), cuya salida se dirigió a un amplificador (GRASS P511, Filtros: Frecuencias bajas 300 Hz, Frecuencias altas: 3Hz) y de éste al osciloscopio (Tektronix 5111A). Los potenciales de acción activaron a un estimulador (Grass S88) el cual emitió pulsos cuadros constantes en amplitud y duración (1.2 ms, 4V), conectado en paralelo al segundo canal del osciloscopio, a un amplificador de audio y a la entrada serial (RS232) de una PC (fig. 4).

La señal fue procesada y analizada por programas de cómputo diseñados con el fin de obtener histogramas de frecuencias, media y error estándar de la frecuencia de disparo cada 20 seg. El registro para cada célula tuvo una duración de 9 minutos. A su vez, para poder caracterizar los intervalos y las configuraciones temporales de las descargas, se obtuvo la sumatoria del tiempo en milisegundos que ocurrió entre una espiga y otra, dividida por el número de intervalos durante los 9 minutos de registro. Además, cada histograma de frecuencia proporcionó la frecuencia de disparo neuronal en función del tiempo (9 min). Asimismo, las variaciones del patrón de disparo neuronal del núcleo septal, fueron analizados a través del coeficiente de variación. El coeficiente de variación es una medida de dispersión que provee un

índice descriptivo de una relativa variabilidad de la frecuencia de disparo neuronal, en el cual la variación o la regularidad del disparo se expresa como un porcentaje del resultado del coeficiente de la desviación estándar entre la media de la frecuencia de disparo durante 9 min [C.V. = Desviación estándar (100)].

Media

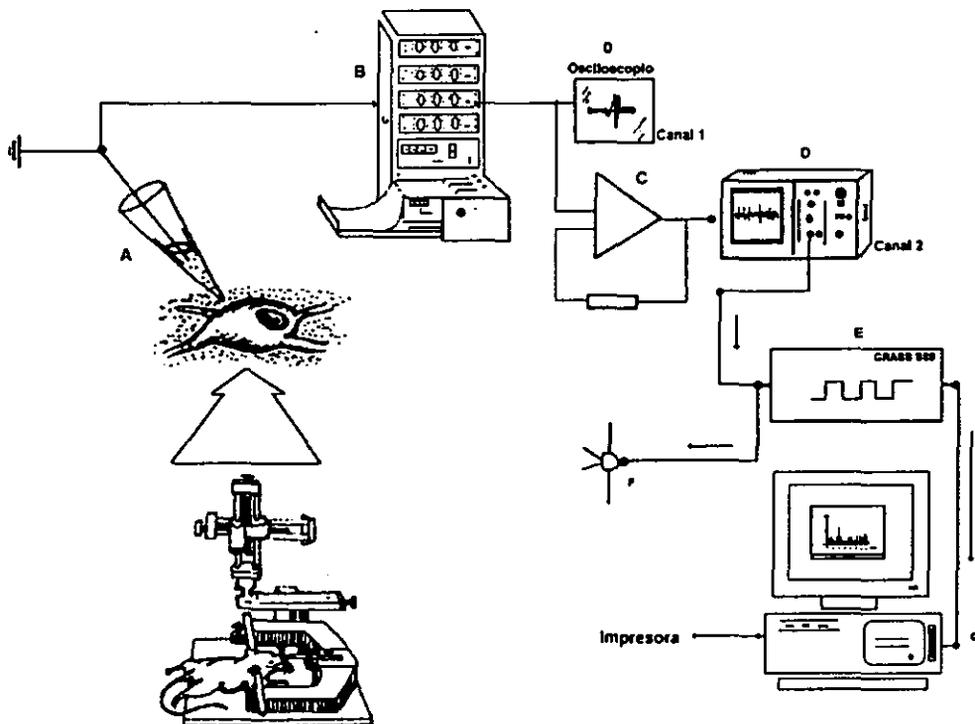


Fig.4. Equipo utilizado para el registro electrofisiológico de la actividad unitaria extracelular del núcleo septal lateral. Cuando una neurona descarga (potencial de acción), incrementa la conductancia iónica, generándose un campo eléctrico alrededor de la neurona. El microelectrodo (A) detecta estos cambios iónicos en la inmediatez de la célula y a través de un sistema de amplificación (B y C), estos cambios pueden ser monitoreados visual (D) y auditivamente (F). Los potenciales de acción son transformados en procesos puntuales del tiempo. Para ello se utiliza un generador de pulsos breves e iguales (E), que se dispara cada que las espigas sobrepasan cierto nivel de amplitud, y con los cuales es alimentado el computador (G), para el análisis computacional a través de histogramas de frecuencia del disparo neuronal.

Histología

Al concluir el registro, se procedió a marcar el sitio de colocación de la micropipeta de registro de la actividad unitaria extracelular (1 mA durante 3 minutos, cada polo). La rata fue perfundida por vía cardiaca con solución salina (0.9%) y posteriormente con formol al 20%. Los cerebros fueron conservados en la misma solución para la posterior verificación histológica de las zonas de registro unitario (NSL) y de lesión neurotóxica con 6-OHDA (núcleo *accumbens*). Se hicieron cortes por congelamiento ($45\ \mu$) que se tiñeron con violeta de cresilo (técnica de Nissl). Los cortes se colocaron en portaobjetos para observar posibles modificaciones morfológicas gruesas y obtener fotografías amplificadas. Sólo se incluyeron en el análisis de datos los registros en los que se identificó la trayectoria de la cánula microinyectora y de la micropipeta de registro unitario extracelular localizados en el núcleo *accumbens* y en el núcleo septal respectivamente (fig. 5).

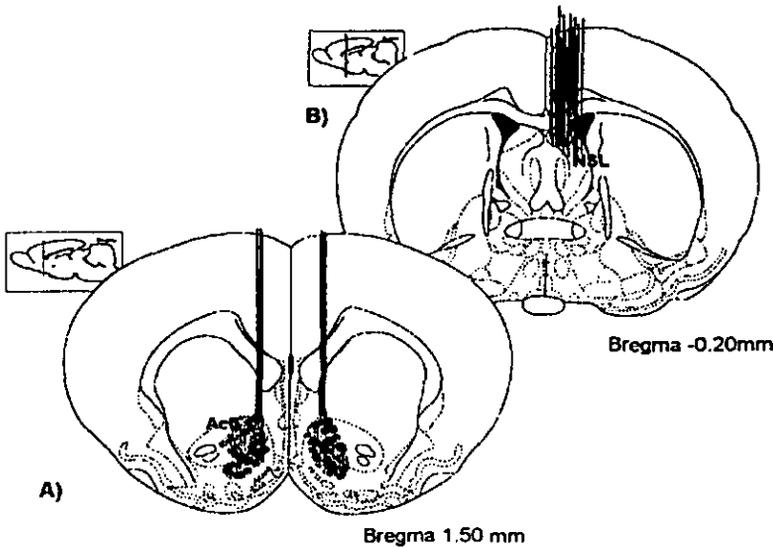


Fig. 5. Control histológico de los sitios de registro. (A) Las líneas representan la trayectoria de la cánula de microinyección para la lesión neurotóxica del núcleo *accumbens*; y, B) los sitios de registro de la actividad unitaria extracelular en el núcleo septal lateral (representados por las líneas verticales), en dos cortes coronales del cerebro de una rata. Abrev. Acb: Núcleo *Accumbens* y NSL: Núcleo septal lateral.

Análisis Estadístico

Los resultados se compararon tomando en cuenta el tipo de tratamiento: control-salina, Lesión-salina, Ctrl-DMI y Lesión-DMI. La prueba estadística seleccionada fue el ANOVA de una vía para muestras independientes Kruskal-Wallis dado que los datos fueron no paramétricos, empleando el programa SYSTAT (Sigma Stat) para Windows versión 1.01 y en el caso en que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos, se realizaron comparaciones pareadas utilizando la prueba de Dunn's y la U-Mann Whitney como pruebas *post-hoc*, considerando como grupo control áquel que sólo tuvo una incisión en la cabeza y recibió solución salina (i.p.) como tratamiento (Ctrl-salina). El criterio de significancia sólo incluyó diferencias de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

*Las jornadas largas no sirven de nada.
Los resultados son los que cuentan;
no el esfuerzo*

Carlos M. Contreras

RESULTADOS

Estudio conductual

Actividad locomotora en campo abierto

En la prueba de actividad locomotora se evaluaron: a) el número de cuadros cruzados, b) la latencia al mayor periodo de inactividad locomotora y, c) la duración del mayor periodo de inactividad locomotora en un sólo cuadro.

a) Número de cuadros cruzados

Se encontraron diferencias significativas ($H: 8.831$, $df= 3$, $p< 0.03$) en el número de cuadros cruzados, entre los tratamientos. Los grupos Lesión-salina (18.1 ± 4.34 , $n= 10$) y Lesión-DMI (16.0 ± 2.22 , $n= 10$) presentaron el menor número de cuadros cruzados ($p<0.05$) en comparación con el grupo Ctrl-salina. No se encontraron diferencias significativas por efecto de la DMI entre el grupo Ctrl-DMI (22.0 ± 3.48 , $n= 9$) y el grupo Ctrl-salina (31.5 ± 4.98 , $n= 10$) (ver fig.6).

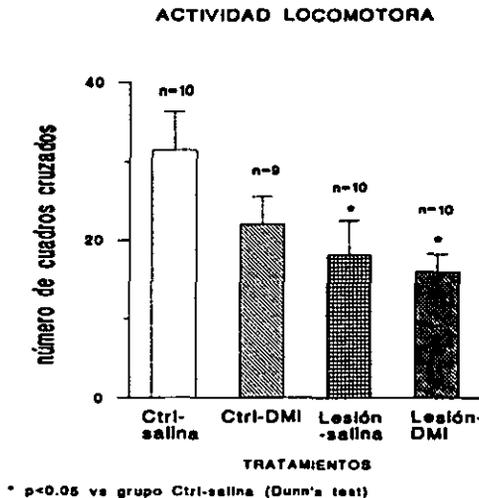


Fig. 6. Actividad locomotora: número de cuadros cruzados. La lesión de la terminal dopaminérgica del núcleo accumbens disminuyó el número de cuadros cruzados en comparación con el grupo Ctrl-salina. Los resultados son expresados como la media \pm el error estándar, * $p<0.05$ vs Ctrl-salina. (Abrev.: Ctrl-salina, grupo control-salina + salina; Ctrl-DMI, control + desmetilimipramina; lesión-salina, lesión 6-OHDA + salina; lesión-DMI, lesión con 6-OHDA + desmetilimipramina).

b) Latencia al periodo más prolongado de inactividad

La prueba Kruskal-Wallis mostró diferencias significativas ($H: 10.3, df= 3, p<0.01$) en la latencia al periodo más prolongado de inactividad. En el grupo lesión-salina (99.9 ± 18.65 seg) se acortó la latencia al periodo más prolongado de inactividad en comparación con el grupo Ctrl-salina (150 ± 20.97 seg); sin embargo, este efecto no alcanzó el criterio de significancia estadística. No se encontraron diferencias significativas por efecto de la DMI entre el grupo Ctrl-DMI (143.6 ± 20.65 seg) y el grupo Ctrl-salina. Sólo la combinación del tricíclico con la lesión neurotóxica (Lesión-DMI, 71.9 ± 15.20 seg) promovió una disminución significativa de la latencia al primer periodo más prolongado de inactividad ($p<0.05$) en comparación con el grupo control-salina (ver fig. 7).

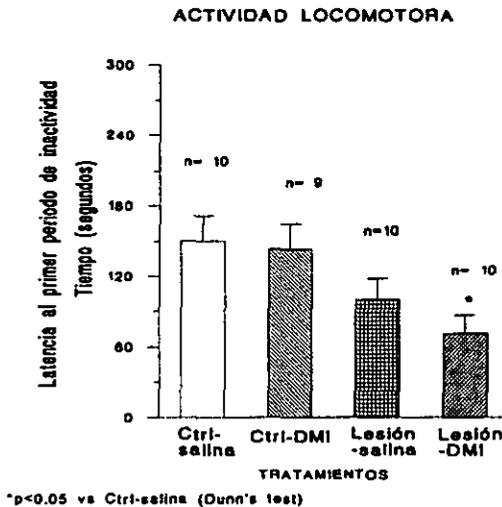


Fig. 7. Latencia al periodo más prolongado de inactividad. La lesión de la terminal dopaminérgica del núcleo accumbens acortó la latencia al primer periodo de inactividad locomotora (Abrev. como en la fig.6).

c) Duración del periodo más prolongado de inactividad.

Se observaron diferencias significativas ($H: 11.4, df= 3, p<0.001$) en la duración al periodo más prolongado de inactividad dependientes del tratamiento. La lesión dopaminérgica incrementó significativamente ($p<0.05$) la duración del periodo más prolongado de inactividad, tanto en el grupo Lesión-salina (182.8 ± 22.98 seg) como en el grupo Lesión -DMI (180.4 ± 21.26 seg) comparados con el grupo Ctrl-salina (90.8 ± 9.96 seg). No hubo cambios significativos en la duración al periodo más prolongado de inactividad locomotora entre el grupo Ctrl-salina y el grupo Ctrl-DMI (138.5 ± 21.80 seg); es decir, en los animales lesionados con 6-OHDA el tiempo más prolongado de inactividad fue mayor, independientemente del tratamiento con desmetilimipramina (ver fig. 8).

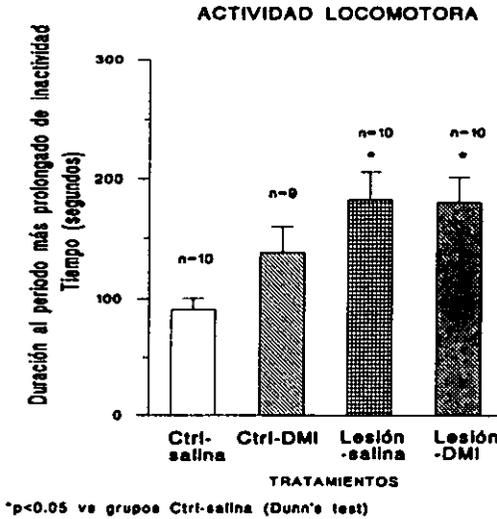


Fig. 8. Duración del periodo más prolongado de inactividad. La lesión de la terminal dopaminérgica incrementó la duración del periodo más prolongado de inactividad (Abrev. como en la fig. 67).

En síntesis, el tratamiento con desmetilimipramina careció de efectos sobre la actividad locomotora; en tanto que, la lesión disminuyó la locomoción de manera significativa en los grupos lesionados.

Prueba de nado forzado

En la prueba de nado forzado se evaluaron los periodos de actividad conductual (inmersiones, saltos, desplazamientos y nado vigoroso) con la finalidad de obtener el tiempo total de inmovilidad.

La prueba de Kruskal-Wallis mostró diferencias significativas ($H: 10.3$, $df= 3$, $p<0.02$) entre los diferentes grupos sobre el tiempo total de inmovilidad en la prueba de nado forzado. Sólo el grupo control tratado con desmetilimipramina (Ctrl-DMI, 68.81 ± 11.53 seg) presentó un menor tiempo total de inmovilidad ($p<0.004$) comparado con el resto de los grupos (Ctrl-salina, 129.84 ± 10.80 seg; Lesión-salina, 114.68 ± 11.53 seg; Lesión-DMI, 109.99 ± 11.82 seg (ver fig. 9).

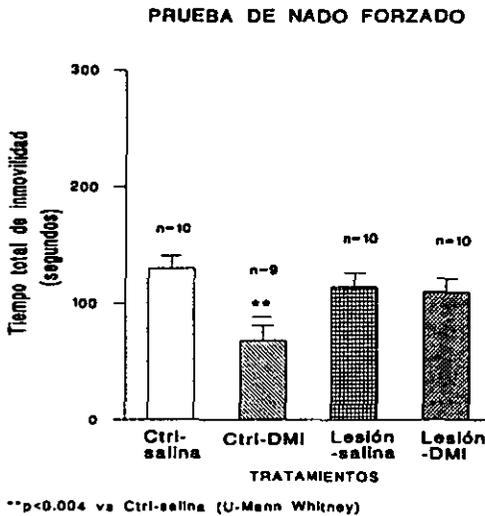


Fig. 9. Prueba de nado forzado: tiempo total de inmovilidad. El grupo tratado con desmetilimipramina (Ctrl-DMI) presentó el menor tiempo total de inmovilidad en comparación con el grupo control (Ctrl-salina), ** $p< 0.004$.

Adicionalmente, se encontró al cuantificar la actividad conductual que la emisión de la conducta de inmersión fue muy frecuente en el grupo Ctrl-DMI en cuanto al número (H: 10.6, $df=3$, $p<0.01$) y tiempo total (H: 8.3, $df=3$, $p<0.03$) de inmersiones, en comparación con el resto de los grupos; incluso la comparación pareada (U-Mann Whitney) entre el grupo Ctrl-DMI y el grupo Lesión-DMI resultó significativa ($p<0.02$) (ver tabla 2). Lo que sugiere que la lesión bloqueó el efecto de la DMI para la emisión de esta conducta.

El efecto del tratamiento sobre la actividad conductual y las propiedades para disminuir la inmovilidad de la desmetilimipramina en la prueba de nado forzado para cada una de las conductas se resume en la tabla 2.

Tabla 2. Conductas evaluadas en la prueba de nado forzado: inmersiones, nado vigoroso, saltos y nado con desplazamiento. En el grupo Ctrl-DMI se observó un incremento en la emisión de algunas estrategias conductuales tales como la conducta de inmersión, con respecto al resto de los grupos.

Tratamientos	Inmersiones		Nado vigoroso		Saltos		Desplazamiento	
	Número	Tiempo (seg)	Número	Tiempo (seg)	Número	Tiempo (seg)	Número	Tiempo (seg)
Ctrl-salina	1.5 ± 0.9	3.2 ± 2.1	15.2 ± 1.5	98.4 ± 14.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	29.8 ± 1.7	68.5 ± 6.8
Ctrl-DMI	8.4 ± 2.1**	15.5 ± 4.7*	17.7 ± 2.2	147.0 ± 22.8	2.2 ± 1.2	0.9 ± 0.5	31.0 ± 3.5	67.7 ± 10.4
Lesión-salina	4.1 ± 1.4	9.5 ± 3.4	18.0 ± 1.7	117.4 ± 12.7	2.2 ± 1.0	0.7 ± 0.4	31.9 ± 2.8	58.5 ± 6.7
Lesión-DMI	2.5 ± 1.0	4.2 ± 1.8	14.4 ± 1.5	133.8 ± 9.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	27.3 ± 2.2	52.1 ± 5.8

** $p<0.009$; * $p<0.02$ vs Ctrl-salina

Se concluye que el tratamiento con el tricíclico redujo el tiempo total de inmovilidad e incrementó la emisión de la conducta de inmersión de manera significativa, sólo en los animales control, es decir, aquellos que no fueron lesionados, ya que la lesión bloqueó el efecto de la desmetilimipramina sobre esta variable.

Estudio electrofisiológico

Análisis de la frecuencia de disparo del núcleo septal lateral.

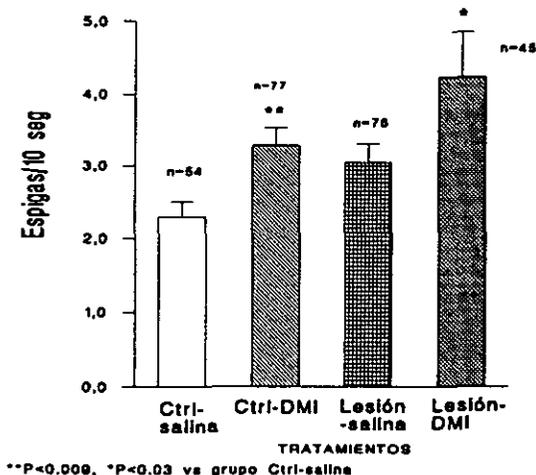
Se registraron un total de 252 neuronas del núcleo septal lateral distribuidas de la siguiente manera: Ctrl-salina, n= 54; Ctrl-DMI, n= 77; Lesión-salina, n= 76; Lesión-DMI, n= 45. La frecuencia promedio está expresada en espigas por cada 10 seg \pm el error estándar (tabla 6). La prueba Kruskal-Wallis, mostró diferencias significativas entre tratamientos (H: 8.29, df= 3, $p < 0.04$).

En el grupo control tratado con salina (Ctrl-salina), el total de las neuronas registradas dispararon con una frecuencia promedio de 2.3 ± 0.22 esp/10 seg. La administración crónica de desmetilimipramina incrementó en forma significativa la frecuencia promedio de disparo neuronal tanto en el grupo Ctrl-DMI (3.33 ± 0.25 esp/10 seg, $p < 0.009$) como en el grupo Lesión-DMI (4.2 ± 0.62 , $p < 0.03$) con respecto al grupo control. Mientras que en el grupo Lesión-salina las neuronas del septum lateral dispararon a una frecuencia promedio de 3.0 ± 0.26 esp/10 seg, NS (no significativa con respecto al grupo Ctrl-salina). Este incremento de la frecuencia promedio de disparo del núcleo septal lateral tanto en el grupo Ctrl-DMI como en el grupo Lesión-DMI, se presentó independientemente de la lesión de la terminal dopaminérgica en el núcleo accumbens (fig. 10).

Análisis de intervalo promedio y coeficiente de variación.

El análisis de intervalo promedio en los diferentes grupos experimentales no mostró diferencias significativas con respecto al grupo control (ver tabla 3). Por otro lado, en el análisis del coeficiente de variación como una medida relativa de la variabilidad de la frecuencia de disparo neuronal, se observó que el grupo control presentó un patrón de disparo neuronal más regular que el resto de los grupos (tabla 3).

Promedio de la frecuencia de disparo de neuronas septales



**P<0.009, *P<0.03 vs grupo Ctrl-salina

Fig. 10. Frecuencia de disparo del núcleo septal lateral. Obsérvese el incremento en la tasa de disparo neuronal en ambos grupos tratados con desmetilimipramina (**p<0.009, *p<0.03 vs Ctrl-salina; n= número de células).

Tabla 3. Promedio de la frecuencia de disparo, intervalo promedio y coeficiente de variación de las neuronas septales de los cuatro grupos experimentales (Abrev. NS, no significativo; SEM, error estándar; N, número de células registradas).

Tratamiento	N	% de N	espigas/10 seg ± SEM	Intervalo promedio (mseg)	Coficiente de variación
Ctrl-salina	54	21.43	2.3 ± 0.22	826.8 ± 13.6	36.9 ± 1.70 %
Ctrl-DMI	77	30.55	3.3 ± 0.25 **	777.1 ± 11.8	44.0 ± 1.15 %**
Lesión-salina	76	30.16	3.0 ± 0.26	789.5 ± 15.1	48.3 ± 2.61 %***
Lesión-DMI	45	17.86	4.2 ± 0.62*	756.9 ± 24.6	41.9 ± 1.78 %*
	252	100%		NS	

*p<0.01, **p<0.001, ***p<0.0001, Vs Ctrl-salina (U-Mann Whitney).

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue determinar la participación de la terminal dopaminérgica del núcleo accumbens en las acciones de la desmetilimipramina (DMI) en la prueba de actividad locomotora, en la prueba de nado forzado y en la actividad neuronal del núcleo septal lateral. Se observó que la lesión de la terminal dopaminérgica con la neurotoxina 6-OHDA en el núcleo accumbens, redujo la actividad locomotora espontánea y bloqueó el efecto de la desmetilimipramina en la prueba de nado forzado, sin cancelar sus acciones sobre el núcleo septal lateral, ya que se observó un incremento de la frecuencia de disparo neuronal de esta estructura. En efecto, en este estudio se utilizó como pretratamiento desmetilimipramina para proteger al sistema noradrenérgico de la acción neurotóxica de la 6-OHDA, lo que indica que la protección de este sistema y la consecuente administración de desmetilimipramina promovió las acciones que los tratamientos antidepresivos tienen sobre los receptores de un conjunto de estructuras que conforman el sistema límbico, considerando que la inervación noradrenérgica hacia el septum y el hipocampo, proveniente del locus coeruleus, representa uno de los sitios de acción de los fármacos antidepresivos.

Actividad locomotora

En apoyo a los resultados obtenidos, ha sido demostrado que la lesión bilateral con 6-OHDA en el núcleo accumbens induce una hipoactividad motora días después de la lesión (Taghzouti, et al. 1985; Winn y Robbins, 1985; Kubos, et al. 1987; Wolterick, et al. 1990), efecto que es revertido cuando se administra dopamina en el núcleo accumbens (Kubos, et al. 1987). En este sentido, estos estudios han indicado que la inyección de dopamina directamente en el núcleo accumbens produce una hiperactividad motora y el efecto estimulante motor de la administración sistémica de amfetamina o apomorfina puede ser bloqueado por inyecciones intra-accumbens de agentes bloqueadores de dopamina (Koob y Swerdlow, 1988). Estas evidencias sugieren que las neuronas dopaminérgicas

pueden modular la actividad locomotora espontánea de la rata y ante su lesión provocar déficits en el comportamiento motor.

El modelo que se siguió en este estudio implicó el registro de la actividad locomotora espontánea para evaluar alteraciones motoras inespecíficas que pudieran influir en los cambios observados en la conducta de inmovilidad en la situación de nado forzado; además de que un buen fármaco antidepresivo disminuye el tiempo de inmovilidad sin afectar la actividad locomotora o incluso, la puede disminuir (Wieland y Lucki, 1990; Lucki, et al. 1994). En consistencia con estudios previos, la desmetilimipramina produce un decremento significativo en el número de cuadros cruzados en una prueba en campo abierto, además de reducir la inmovilidad en la prueba de nado forzado (Borsini, et al. 1985; Contreras, et al. 1998b). Este efecto sobre la actividad locomotora puede deberse en parte, a que la desmetilimipramina interactúa sobre el complejo de receptores GABA-benzodiazepinas acoplado al canal de Cl⁻ (Fernández-Teruel, et al. 1990) y puede entonces, producir efectos de tipo ansiolítico e incluso, a dosis altas efectos sedantes (Bodnoff, et al. 1989). En consistencia, las inyecciones intra-accumbens de picrotoxina o de muscimol, pueden producir un incremento o decremento de la locomoción, respectivamente y de manera dosis dependiente; esto indicaría que los mecanismos GABAérgicos en el núcleo accumbens pueden regular la actividad locomotora (Plaznik, et al. 1990). La contribución del presente estudio es consistente con estas observaciones, donde la administración de desmetilimipramina durante 9 días disminuyó la actividad locomotora espontánea del grupo Ctrl-DMI hasta un 32.2% con respecto al grupo Ctrl-salina, además de reducir el tiempo total de inmovilidad en la prueba de nado forzado; sin embargo, aún cuando la combinación de desmetilimipramina con la lesión neurotóxica produjo el menor número de cuadros cruzados, la combinación del tricíclico con la lesión no promovió efectos adicionales a los ya alcanzados por la lesión de las terminales dopaminérgicas del núcleo accumbens, ya que en todas las variables evaluadas en la prueba locomotora en campo abierto, los animales lesionados con 6-OHDA fueron los más afectados independientemente del tratamiento con

desmetilimipramina. Lo que indica una vez más, que la función dopaminérgica del núcleo accumbens participa de manera importante en la locomoción.

Acciones de la desmetilimipramina en la prueba de nado forzado

En el grupo de ratas Ctrl-DMI se observó una reducción significativa del tiempo total de inmovilidad en la prueba de nado forzado, al ser pretratadas con desmetilimipramina. Se ha reportado que para que un fármaco exprese propiedades antidepresivas se requiere de la exposición a una situación estresante, lo cual hace suponer que estos compuestos sólo actúan en individuos que presentan alguna disfunción y no en individuos sanos (Borsini; et al. 1989). Es conocido que el estrés prolongado está asociado con un estado depresivo; por lo que exponer a los animales a estrés inescapable constituye un paradigma común en el estudio experimental de la depresión (Rossetti, et al. 1993). Por tanto, se ha propuesto que la depresión puede ser el resultado de una hipoactividad patológica de los sistemas noradrenérgicos, serotoninérgicos, y más recientemente del sistema de neurotransmisión dopaminérgica, al cual se le relaciona con la modulación de diversas conductas motivadas y hedónicas (Fibiger y Phillips, 1981; Willner, 1991; Willner, et al. 1992; Kapur y Mann, 1992; Alonso, et al. 1994). En este sentido, las ratas expuestas a la desesperanza conductual o a la prueba de nado forzado presentan una depleción dopaminérgica en el núcleo accumbens y este efecto puede ser revertido por un pretratamiento durante 21 días con antidepresivos del tipo imipramina (Rossetti, et al. 1993). De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, esto señalaría por un lado, que la exposición a la prueba de nado forzado contribuye a generar un estado que remeda a la depresión como en el caso del grupo control y el cual es revertido con la administración sistémica de desmetilimipramina, siempre y cuando la terminal dopaminérgica del núcleo accumbens esté intacta, lo cual sugiere que algunas de las acciones de la desmetilimipramina están mediadas por el sistema dopaminérgico.

En efecto, se ha demostrado que ante la administración de antidepresivos se incrementa la transmisión dopaminérgica en varias estructuras que conforman el sistema

límbico (De Montis, et al. 1990). De hecho, el tratamiento crónico por 14 días con desmetilimipramina en ratas, produce hipersensibilidad de receptores postsinápticos en el sistema mesolímbico (Spyraki y Fibiger, 1981) e incrementa la autoestimulación eléctrica intracraneal (Fibiger y Phillips, 1981; McCarter y Kokkinidis, 1988). Por lo que se asume que la administración crónica de antidepresivos promueve una hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos postsinápticos en el sistema límbico, influyendo sobre el substrato neuronal de los procesos de recompensa (Fibiger y Phillips, 1981; Aulak, et al. 1983; McCarter y Kokkinidis, 1988; De Montis, et al. 1990).

Asimismo, se ha observado que diversos inhibidores en la recaptura de serotonina, tales como la fluoxetina y los antidepresivos tricíclicos como la clorimipramina y la imipramina incrementan los niveles extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens (Ichikawa y Meltzer, 1995), estructura rica en terminales dopaminérgicas y al cual se le ha implicado en diversas conductas motivacionales (Mogenson, et al. 1988; Willner, et al. 1992; Di Chiara, 1995). En este sentido, se ha sugerido que la acción de fármacos antidepresivos promueve un incremento de dopamina en las terminales dopaminérgicas reduciendo la inmovilidad en la prueba de nado forzado (Cervo y Samanin, 1987; Borsini, et al. 1989). Así, las inyecciones bilaterales de un antagonista dopaminérgico, el sulpiride en el núcleo accumbens reduce el efecto para disminuir la conducta de inmovilidad después de un pretratamiento con desmetilimipramina (10 mg/Kg) durante 7 días, en la rata (Cervo y Samanin, 1987), incluso la depleción de dopamina inducida por lesiones neurotóxicas con 6-OHDA en el núcleo accumbens, también reduce el efecto de la desmetilimipramina (Cervo, et al. 1990). Esto apoya nuestra hipótesis de que los mecanismos de activación dopaminérgica en el núcleo accumbens están involucrados en la acción de la desmetilimipramina y es por ello, que ante la lesión selectiva de sus terminales dopaminérgicas inducida por la 6-OHDA, no se observen los efectos que tiene la desmetilimipramina para disminuir el tiempo total de inmovilidad en la prueba de nado forzado.

Incremento de estrategias conductuales

Se ha observado que los inhibidores de la recaptura de norepinefrina, tales como la desmetilimipramina no sólo reducen la inmovilidad evaluada en la prueba de nado forzado (Porsolt, et al. 1977; Cervo y Samanin, 1987; Danysz, et al. 1988; Detke y Lucki, 1996), sino que además promueven la emisión de otras conductas tales como el buceo y el trepar por el estanque (Detke, et al. 1995); es decir, el sistema noradrenérgico parece estar asociado con el incremento del buceo (Montgomery, 1997). En consistencia, en nuestro estudio al evaluar la motilidad conductual como medición equivalente a la evaluación de la inmovilidad en la prueba de nado forzado (Danysz, et al. 1988; De Pablo et al. 1989), se observó adicionalmente que la desmetilimipramina incrementó algunas estrategias conductuales tales como la inmersión en el grupo de ratas Ctrl-DMI, la cual fue interpretada como una conducta alterna de búsqueda de salida en el fondo del estanque de prueba; este efecto no fue observado en las ratas lesionadas que recibieron el tricíclico; lo que sugiere que el sistema noradrenérgico está interactuando con la terminal dopaminérgica del núcleo accumbens y con ello promoviendo la emisión de estrategias motivacionales de búsqueda de escape ante una situación apremiante que implica la sobrevivencia del animal; quizá sea por ello, que el grupo de animales lesionados y tratados con desmetilimipramina no presentaran esta conducta.

En apoyo, la investigación sobre la depresión se ha enfocado recientemente en las complejas interacciones entre los sistemas de neurotransmisión. Las interacciones noradrenérgicas-dopaminérgicas han sido inferidas a través de los estudios conductuales; sin embargo, los estudios electrofisiológicos han demostrado que la neurotransmisión noradrenérgica se ve modificada después del tratamiento crónico con desmetilimipramina, modificando el disparo neuronal del locus coeruleus y del hipocampo (Huang, 1979; Brown, et al. 1991). Nurse y colaboradores (1985) han demostrado que el tratamiento crónico con desmetilimipramina en ratas atenúa el receptor α_2 adrenérgico facilitando la neurotransmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens. Estos estudios sugieren que es muy posible que la facilitación en la neurotransmisión dopaminérgica en el sistema

mesolímbico se deba a un cambio mediado por la modulación de los adrenoreceptores sobre la liberación de dopamina en el núcleo accumbens; en nuestro caso, es muy posible que ésta interacción esté mediada por estructuras límbicas como el núcleo septal, el cual ha sido sugerido como un blanco primario de la acción de fármacos con potencia antidepresiva (Contreras, et al. 1989; 1990; 1992; 1993; 1998a) por ser un estructura susceptible al fenómeno de autoestimulación intracraneal (Olds y Milner, 1954) y en donde la desmetilimipramina incrementa la frecuencia de disparo de sus neuronas (Saavedra, 1992; Molina, et al. 1996).

En consistencia, existe la propuesta de que el núcleo accumbens es una interfase importante para la iniciación y selección de estrategias conductuales (Scheel-Krüger y Willner, 1991). Así, las estrategias conductuales que los animales despliegan al ser pretratados con fármacos con potencia antidepresivas, de alguna manera muestran el grado de motivación que el animal presenta para resolver la situación apremiante a la que está siendo sometido; al contrario de lo que sucede en un animal que no ha sido tratado previamente con fármacos con potencia antidepresiva en donde su conducta se infiere a partir de que el animal se encuentra ante un problema que carece de solución y deja de luchar, lo cual se manifiesta en un aumento de la inmovilidad (Porsolt, et al. 1977). Es posible, de acuerdo con nuestros resultados, que la neurotransmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens desempeñe un papel permisivo en el efecto de la desmetilimipramina en la prueba de nado forzado (Cervo, et al. 1990).

Acción electrofisiológica de la desmetilimipramina

En el presente estudio fue observado un incremento de la frecuencia de disparo de neuronas septales ante la administración de desmetilimipramina (10 mg/Kg i.p., 9 días) independientemente de la integridad de las terminales dopaminérgicas del núcleo accumbens. La desmetilimipramina es un tricíclico que actúa preferencialmente sobre el sistema noradrenérgico (Díaz, 1988) y su administración a largo plazo genera una subsensibilidad de los receptores α_2 -, β -adrenérgicos (Charney, et al. 1983; Baldessarini,

1991). Sin embargo, no es un fármaco totalmente selectivo, ya que interactúa con los sistemas GABAérgico y dopaminérgico (Bodnoff, et al. 1989; Plaznik, et al. 1990) y su efecto se puede ver antagonizado por bloqueadores dopaminérgicos por los cuales no tiene afinidad (Lucki, et al. 1994). Esto explicaría en parte porque a nivel conductual en el grupo de ratas lesionadas la desmetilimipramina no expresó sus efectos en la prueba de nado forzado, aunque a nivel electrofisiológico se observó un incremento de la frecuencia de disparo del núcleo septal lateral, una estructura límbica relacionada anatómicamente con los principales centros aferentes del núcleo accumbens.

En general, se acepta que la dopamina actúa como un neuromodulador (Yim y Mogenson, 1988) es decir, puede no actuar directamente sobre la excitabilidad de la membrana por alterar la conductancia iónica específica como lo hace un neurotransmisor, pero sí puede modular las acciones sinápticas de los neurotransmisores acoplados a un receptor e incrementar o potenciar los efectos de este neurotransmisor sobre las propiedades de la membrana neuronal (Mogenson y Yim, 1991). En otras palabras, la dopamina puede actuar ya sea directa o indirectamente, vía segundos mensajeros y modificar los efectos postsinápticos de los neurotransmisores. Los estudios electrofisiológicos y farmacológicos evidencian que la liberación de dopamina por despolarización terminal, actúa en receptores postsinápticos específicos dopaminérgicos, y su aplicación iontoforética, produce respuestas postsinápticas que pueden ser bloqueadas por antagonistas específicos dopaminérgicos (Jakab y Leranthy, 1990).

La inervación dopaminérgica del septum proveniente del área tegmental ventral (A10) queda confinada al núcleo septal lateral (Lindvall, 1975). Los estudios electrofisiológicos han demostrado la participación doble de la dopamina sobre receptores específicos en neuronas septales. La aplicación microiontoforética de dopamina en el septum provoca depresión de la actividad neuronal septal (Jakab y Leranthy, 1990); mientras que la estimulación eléctrica de las neuronas A10 produce respuestas de excitación seguida de inhibición en neuronas septales. Ambas respuestas electrofisiológicas pueden ser

bloqueadas por la administración iontoforética de antagonistas dopaminérgicos tales como la trifluoperacina, el haloperidol y el flupentixol (Bunney y Aghajanian, 1982). De hecho, la aplicación de desmetilimipramina por microiontoforesis bloquea la depresión causada por la dopamina en estructuras como el núcleo accumbens y corteza prefrontal (Bunney y Aghajanian, 1982); además de incrementar la frecuencia de disparo de neuronas septales que responden con excitación seguida de inhibición después de la estimulación del hipocampo (Saavedra, 1992). Es posible que esta acción neuromodulatoria, aunque permanece sin ser clara, sugiera que puede existir una atenuación de las respuestas de las entradas aferentes hacia el septum, en paralelo a una reducción en la liberación del neurotransmisor causada por la acción sináptica de la dopamina sobre la terminal aferente (Mogenson y Yim, 1991). De acuerdo a Assaf y Miller (1977) la proyección del área tegmental ventral hacia el núcleo septal lateral es monosináptica y de tipo excitatoria, en oposición a Joëls y Urban (1984) quienes reportan que la aplicación iontoforética de dopamina induce una depresión de la actividad espontánea en un 70% de las neuronas del septum. Estas diferencias en la acción de la dopamina sobre neuronas del núcleo septal lateral reportadas por estos autores sugieren que los efectos *in vivo* de la dopamina sobre las neuronas del núcleo septal lateral pueden ser tanto excitatorias como inhibitorias. Así, de las concentraciones de la dopamina dependerán sus efectos moduladores para con otros neurotransmisores; en otras palabras, si las concentraciones son bajas se producirá poca o ninguna inhibición sobre la frecuencia de disparo neuronal espontánea de neuronas septales; mientras que las altas concentraciones de dopamina decrementarán el disparo espontáneo de estas neuronas.

En consistencia con estas evidencias, algunos estudios conductuales han demostrado que los altos niveles de dopamina en el septum, ocurren durante la exposición a estresores (Florijn y Vaersteeg, 1989) y pueden deprimir la actividad de las neuronas del núcleo septal lateral, mientras que los niveles basales de dopamina pueden mantener su sensibilidad a ambas entradas tanto excitatorias como inhibitorias provenientes del hipocampo (Jakab y Leranthy, 1990). En efecto, ha sido demostrado en trabajos previos de nuestro grupo que

bajo situaciones de desesperanza conductual la frecuencia del disparo neuronal del septum se ve decrementada (Contreras, et al. 1998a) y la desmetilimipramina aplicada microiontóforéticamente provoca un incremento de la frecuencia de disparo de las neuronas septales sólo en aquellas neuronas en la que coexiste el patrón excitación monosináptica seguida de inhibición ante la estimulación del hipocampo, lo cual está indicando que existe una interacción de sistemas de neurotransmisión (Saavedra, 1992). En efecto, se ha demostrado que la desmetilimipramina puede atenuar el receptor α_2 adrenérgico y con ello facilitar la neurotransmisión dopaminérgica (Nurse, et al. 1985; Cervo y Samanin, 1987). Al parecer los fármacos antidepresivos inducen subsensibilidad de los autoreceptores dopaminérgicos (Chiodo y Antelman, 1980) y una hipersensibilidad de receptores D2 (Willner, et al. 1992), bajo un tratamiento a largo plazo. Por tanto, la desmetilimipramina incrementa la disponibilidad de la norepinefrina en la hendidura sináptica mediante el bloqueo de su recaptura, para posteriormente provocar la desensibilización de los receptores α_2 - y β -adrenérgicos (Charney, et al. 1983; Baldessarini, 1991). De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio electrofisiológico, la desmetilimipramina promovió esas acciones en las estructuras límbicas inervadas por el sistema noradrenérgico proveniente del locus coeruleus, tales como el núcleo septal y el hipocampo (Huang, 1979; Contreras, et al., 1992).

Los resultados obtenidos en el estudio conductual y electrofisiológico, sugieren que en el núcleo accumbens se integran los procesos que de algún modo inician, dirigen, mantienen y finalmente detienen una secuencia de conductas dirigidas hacia actos que son biológicamente significativos para el organismo. Tal es el caso de la prueba de nado forzado, cuya situación propicia al animal a buscar estrategias conductuales de sobrevivencia. Al lesionarse las terminales dopaminérgicas de esta estructura, la desmetilimipramina quizá no tuvo substrato para ejercer sus acciones anti-inmovilidad. En apoyo a esto, Willner et al. (1992) han sugerido en este sentido, que el núcleo accumbens representa la vía final de la acción anti-anhedónica de los antidepresivos. Si bien, ya es conocido de que diversos inhibidores en la recaptura de norepinefrina y de serotonina

tienen efectos antidepresivos en paradigmas conductuales (Porsolt, et al. 1977; Lucki, et al. 1994), aún no es claro si este efecto terapéutico similar se produce a través de vías independientes o tienen alguna vía final común (Lucki, et al. 1994), ya que ambos fármacos están interactuando sobre dos diferentes sistemas de neurotransmisión. Probablemente, esta vía final la constituya el núcleo accumbens (Willner, et al. 1992). Así, los efectos conductuales de los inhibidores en la recaptura de serotonina o de norepinefrina pueden darse por el bloqueo selectivo de la recaptura de otros neurotransmisores (Willner, et al. 1992; Lucki, et al. 1994), tal es el caso, de la desmetilimipramina, la cual no tiene afinidad por los receptores dopaminérgicos, sin embargo sus efectos conductuales en la prueba de nado forzado pueden ser bloqueados por un tratamiento previo con algún antagonista dopaminérgico (Cervo y Samanin, 1987; 1991; Borsini y Meli, 1988; Lucky, 1994). Lo que significa que los fármacos antidepresivos ejercen sus efectos sobre sistemas que están a distancia, pero a partir de un blanco primario donde producen sus mecanismos de acción antidepresiva. Si esto es cierto, es muy probable que estructuras límbicas, susceptibles al fenómeno de autoestimulación e inervadas por los principales reservorios catecolaminérgicos, y las cuales han sido sugeridas como estructuras donde los fármacos antidepresivos tienen su sitio de acción, como sería el caso del núcleo septal lateral, la amígdala o el hipocampo (Contreras, et al. 1990, 1992, 1993; Huang, 1979), requieran de una estructura con las características del núcleo accumbens para integrar una serie de procesos y enviar esta información hacia sistemas efectores. Los efectos electrofisiológicos se estarían ejerciendo entonces, sobre estas estructuras blanco, pero ante el daño del accumbens estas acciones no tienen modo de expresarse.

El área septal y el hipocampo forman un circuito bidireccional, las porciones CA2 y CA3 del hipocampo envían fibras hacia los núcleos septal lateral, los cuales a su vez se relacionan con el septum medial y de este último salen fibras que regresan al hipocampo (Alonso y Frotscher, 1989). Por tanto, la actividad del septum lateral es modulada por neuronas hipocámpales, mientras que las aferencias septales mediales y las del rafe influyen sobre la actividad del hipocampo. Además la estimulación del área tegmental ventral puede

modular esta respuesta (Jakcab y Leranath, 1990). A su vez, existen aferencias dopaminérgicas provenientes del septum lateral las cuales ejercen un control tónico inhibitorio vía interneuronas GABAérgicas sobre neuronas colinérgicas en la formación septohipocampal (Scheel-Krüger y Willner, 1991). De esta manera, la dopamina puede tener un efecto inhibitorio sobre el procesamiento de información integrado en el hipocampo vía septum lateral, así como influir en el procesamiento de salida vía núcleo accumbens (Scheel-Krüger y Willner, 1991). De hecho, el hipocampo es una de las principales aferencias del núcleo accumbens considerando que las provenientes del área septal son más escasas (Heimer, et al. 1991). Sin embargo, conviene destacar la innervación que el núcleo septal tiene para con el núcleo accumbens en su porción central (Heimer, et al. 1995), subterritorio accumbal que presenta importantes eferencias hacia el pálido ventral vía tálamo ventral anterior y lateral, hacia áreas primarias motoras. Así, la integración procesada en estas estructuras límbicas podría involucrar la salida hacia el núcleo accumbens y de éste a través de sus conexiones con algunas estructuras que forman parte del sistema de los núcleos basales ejercer sus efectos antidepresivos a nivel conductual, manifestados en una reducción de la inmovilidad en la prueba de nado forzado.

Con lo anterior y de acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, es posible especular la existencia de dos niveles anatómicos que actúan en paralelo y que podrían explicar dos de los síntomas primordiales del trastorno depresivo: la anhedonia y la falta de motivación caracterizadas por un estado de ánimo abatido (Pichot, 1994) que puede ir acompañado de un marcado retardo psicomotor. Si el núcleo septal es una estructura cerebral altamente susceptible al fenómeno de autoestimulación intracraneal y altamente reforzante (Olds y Milner, 1954), los cambios observados en la actividad unitaria del septum sugieren que este núcleo es uno de los blancos primarios donde se ejercen los procesos conductuales relacionados con estados hedónicos (Thomas, et al. 1991) y por tanto, uno de los sitios de acción de los fármacos antidepresivos (Contreras, et al. 1989; 1990; 1992; 1993; 1998a); y por otro lado, un sistema relacionado con la conducta dirigida hacia actos que son biológicamente significativos para el organismo y en donde se deben

integrar procesos motivacionales para seleccionar la estrategia conductual adecuada para la consumación de la motivación (Grauer y Thomas, 1982). Este sistema correspondería al núcleo accumbens y sus eferencias hacia centros efectores para la expresión de la conducta.

En síntesis, el presente estudio indica que la lesión de la terminal dopaminérgica del núcleo accumbens decrementa la actividad locomotora espontánea en la rata, además de que bloquea los efectos de la desmetilimipramina para disminuir la inmovilidad en la prueba de nado forzado, no siendo así en sus acciones electrofisiológicas a nivel del núcleo septal lateral. Luego entonces, se requiere que las eferencias del núcleo accumbens hacia estructuras implicadas en la iniciación y selección de estrategias conductuales deban estar intactas, para que los procesos motivacionales sean expresados.

Los hallazgos del presente trabajo son consistentes con diversos estudios que sugieren que los fármacos antidepresivos pueden ejercer algunos de sus efectos terapéuticos al restaurar la transmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbico. Por ello, la investigación futura deberá considerar los efectos de los diferentes tipos de fármacos antidepresivos sobre el sistema dopaminérgico para poder dilucidar las acciones de estos fármacos, así como contribuir con la explicación de la etiología del trastorno depresivo. La epidemiología de la depresión es particularmente interesante por su alta morbilidad y prevalencia; sin embargo, generalmente el acceso a un paciente o a un cerebro humano reviste dificultades de tipo ético para el estudio de la conducta humana. Esta limitante ha obligado a crear los modelos animales para el estudio experimental de la depresión, los cuales desempeñan un papel esencial ya que nos permiten obtener indicadores relativos de la actividad farmacológica de los antidepresivos, de los cambios en los diferentes sistemas de neurotransmisión y por tanto, de las posibles alteraciones neurobiológicas relacionadas con el cuadro depresivo, así como para el desarrollo de nuevos fármacos.

La aplicación de los resultados obtenidos en este estudio, es sólo una aproximación para el entendimiento de un desorden tan complejo; sin embargo, no se debe de olvidar que

aportan resultados de interés que ayudan al conocimiento de este trastorno y por tanto, a la aplicación de una terapéutica adecuada. Por lo que es deseable el diseñar experimentos en los cuales se puedan observar y analizar simultáneamente efectos electrofisiológicos y conductuales de un fármaco a nivel sináptico, conductual y neuroquímico, para poder de esta manera establecer correlaciones entre ellos, lo cual ampliaría y profundizaría el conocimiento de las bases anatomofisiopatológicas de la acción de los fármacos antidepresivos.

El futuro de una Psicobiología radica en la posibilidad de integrar tanto teórica como experimentalmente la conducta con la función neuronal, pues ya no cabe duda de que las funciones de tipo emocional o cognoscitivo se correlacionan y emergen de la composición, metabolismo y/o bioquímica de la actividad cerebral. La propia naturaleza de esos aspectos cerebrales, da origen a las funciones psicológicas y conductuales que no son fácilmente reductibles a niveles específicos de neurotransmisión, es más saludable suponer que tales aspectos son el resultado de una actividad armoniosa de amplias redes neuronales, donde no actúa sólo un neurotransmisor sino múltiples sistemas neuroquímicos, de cuyo estudio es posible aproximarse a las bases fisiopatológicas de las alteraciones conductuales, de entre las cuales la depresión es sólo una de ellas.

CONCLUSIONES

*Nunca le lleves a tu jefe un problema
sino se te ha ocurrido una solución.
Ten presente que te pagan por pensar;
no por quejarte.*

Carlos M. Contreras

CONCLUSIONES

Con base en los resultados descritos se concluye que:

1. La lesión de la terminal dopaminérgica en el núcleo accumbens con 6-OHDA decrementó la actividad locomotora espontánea de la rata.
2. La desmetilimipramina provocó una disminución en el tiempo total de inmovilidad en la prueba de nado forzado y promovió la emisión de algunas estrategias conductuales de búsqueda de salida, como la conducta de inmersión.
3. En animales lesionados se bloquean las propiedades de la desmetilimipramina en la prueba de nado forzado para disminuir la conducta de inmovilidad.
4. La acción de la desmetilimipramina sobre la frecuencia de disparo neuronal del núcleo septal lateral es independiente de la terminal dopaminérgica del núcleo accumbens.

APÉNDICES

*Mi atención perseguía,
en el vergel de la sustancia gris,
células de formas delicadas y elegantes,
las curiosas mariposas del alma,
cuyo batir de alas, quién sabe si esclarecerán
algún día el misterioso secreto
de la vida mental*

Santiago Ramón y Cajal

El núcleo *accumbens*

El núcleo *accumbens* es una estructura ubicada rostralmente, forma parte de las principales proyecciones dopaminérgicas del sistema mesolímbico provenientes del área tegmental ventral (grupo A10) y se encuentra anatómicamente entre estructuras límbicas y estructuras motoras (Mogenson, et al. 1988), constituyendo un sitio de integración de los circuitos de la amígdala y del hipocampo (Nieto, et al. 1989). Actualmente, se considera como el mayor componente del estriado ventral, el cual comprende la parte ventromedial del caudado-putamen, al núcleo *accumbens* y al tubérculo olfatorio (Heimer, et al. 1995). El *accumbens* se encuentra en un plano coronal debajo del caudado-putamen (ver fig. 11). La parte medial del *accumbens* se reclina sobre el complejo de la Banda Diagonal-Septum. En su porción caudal, se observa una invaginación provocada por el ventrículo lateral. A su vez, los límites rostral y lateral del *accumbens*, al igual que la parte del caudado-putamen forman la cápsula externa. Por último, la parte caudal del *accumbens* queda limitada por los núcleos de la base de la estria terminalis y el núcleo sublenticular de la amígdala. Ventralmente, el haz del prosencéfalo medial, separa el núcleo *accumbens* del tubérculo olfatorio (Heimer, et al. 1995).

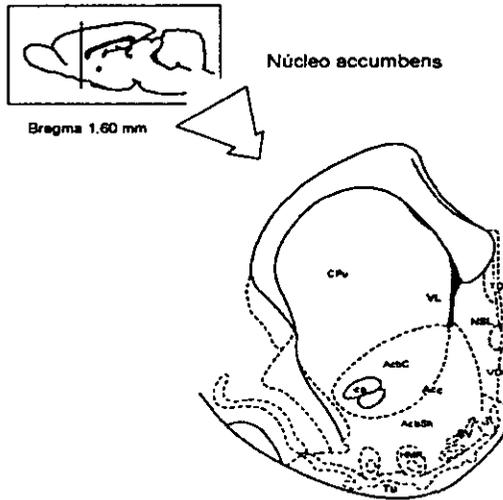


Fig. 11. Localización del núcleo *accumbens* en un corte coronal del cerebro de una ratona. Abrev. Cpu, núcleo caudado-putamen; VL, ventrículo lateral; TD, taenia tecta.; Acc, núcleo accumbens; AccC, subdivisión central del núcleo accumbens; AccSh, subdivisión periférica o shell del accumbens; HMP, haz medial del prosencéfalo; PV, pálido ventral; VDB, núcleo ventral de la Banda diagonal de Broca; NLS, núcleo septal.

Divisiones del Núcleo Accumbens

La primer identificación significativa de los subterritorios del núcleo *accumbens* fue proporcionada por Groenewegen y Russchen en 1984, cuando fue demostrada una proyección estriatal atípica hacia el hipotálamo y estructuras relacionadas; Zaborszky et al. (1985) designaron a estos subterritorios como core y shell (ref. en Zahm y Brog, 1992). La parte central llamada corazón (core) del *accumbens*, envuelve a la comisura anterior; a su vez la porción conocida como corteza o concha (shell) rodea medial, ventral y lateralmente a la porción core. Existen diferencias histoquímicas entre estos dos compartimentos (ver tabla 4); así, se han establecido diferencias en cuanto a sustancias neuroactivas y receptores, citoarquitectura, organización sináptica, metabolismo dopaminérgico, propiedades electrofisiológicas, así como diferencias en la vulnerabilidad de las demandas neurotóxicas con 6-hidroxi dopamina (6-OHDA) (Deutch y Cameron, 1992). Estudios inmunohistoquímicos indican que la infusión de 6-OHDA en el área tegmental ventral (ATV) provoca una rápida y extensiva degeneración de las terminales dopaminérgicas del core accumbal, mientras que las fibras dopaminérgicas de la parte shell son relativamente resistentes a la degeneración inducida por este neurotóxico (Zahm y Brog, 1992). De manera particular, la parte periférica o corona del *accumbens* tiene conexiones con el hipotálamo lateral, y la parte caudomedial dorsal con el septum (Heimer, et al. 1995). Se ha demostrado que la parte shell accumbal es rica en serotonina y dopamina, recibe aferencias por parte del hipocampo, hipotálamo lateral, corteza entorrinal y amígdala, por lo que ha sido denominado como el subterritorio límbico del núcleo accumbens (Deutch y Cameron, 1992).

Citoarquitectura y neuroquímica

El 95% de las neuronas que constituyen al cuerpo estriado en la rata, son las llamadas neuronas espinosas medianas (12-18 μm), denominadas así desde 1911 por Ramón y Cajal quien les dió este nombre porque las dendritas de estas neuronas se encuentran densamente cubiertas de espinas. Esta población celular es el blanco principal de las eferencias corticales y zona de proyección por excelencia del estriado (ref. en Heimer, et al. 1995; y, Galicia y Brailowsky, 1996). También se han identificado subpoblaciones de neuronas estriatales aspínicas e interneuronas espínicas de tamaño mediano las cuales utilizan como mediador químico al GABA y a la acetilcolina (Groenewegen, et al. 1991). Las neuronas del núcleo accumbens son de tamaño mediano (9-15 μm), y presentan una heterogeneidad citoarquitectónica en comparación con el núcleo caudado-putamen, la cual se acentúa dependiendo del subterritorio implicado. Las neuronas de la parte core tienen un 20% y 80% más de espinas y campos

dendríticos, respectivamente, que la parte shell. De esta manera, las diferencias presentes en la densidad de espinas dendríticas pudiera estar indicando diferencias en el tipo de información aferente que se está recibiendo así como del modo en que están siendo integradas (Meredith, et al. 1992).

Por tanto, también han sido identificadas diferentes características inmunohistoquímicas dependientes de las proyecciones de entrada y salida del núcleo accumbens (Zahn y Brog, 1992). Los estudios inmunohistoquímicos han revelado diferencias en la distribución de diferentes sustancias neuroactivas en el núcleo accumbens, las cuales están organizadas topográficamente (Groenewegen et al. 1991). Rostrolateralmente, y rodeando a la comisura anterior, se han identificado una gran densidad de receptores a opiodes; mientras que más caudalmente, involucrando la porción shell, no han sido identificados. La distribución de dopamina, de sustancia P, de proteínas unidas a calcio y de acetilcolina han sido estudiadas en relación a los compartimentos de encefalinas en el núcleo accumbens (Voom, et al. 1989). Existen receptores a dopamina que coexisten con diversos péptidos, así rostralmente donde han sido identificados receptores a opiodes, también existen áreas inmunoreactivas a la dopamina, a la enzima acetilcolintransferasa y a la sustancia P. La distribución de receptores dopaminérgicos es extremadamente densa en las áreas medial y ventral del núcleo accumbens extendiéndose rostrocaudalmente, áreas que corresponderían a la subdivisión shell (fig. 12). Las neuronas inmunoreactivas al calcio tritiado sólo han sido identificadas en la parte dorsal de este núcleo (Groenewegen et al. 1991).

De esta forma, las proyecciones del núcleo *accumbens* hacia el globo pálido externo contienen GABA y encefalinas, mientras que las proyecciones a la sustancia nigra (*pars compacta*) y al globo pálido interno contienen GABA y sustancia P. El otro tipo de células que ha sido identificada son las neuronas medianas no espinosas, las cuales contienen principalmente neuropéptidos como la somatostatina. Asimismo, el estudio por autoradiografía *in vitro* ha identificado la localización celular de receptores a opiodes μ , δ , y κ en el núcleo accumbens (Unterwald, et al. 1989). A su vez, el núcleo accumbens también recibe importantes aferencias del núcleo dorsal del *rafé*, el cual proporciona la inervación serotoninérgica al accumbens (Howell, et al. 1997). El *rafé* dorsal inerva el área tegmental ventral utilizando como mediador químico a la serotonina, el cual interactúa con el sistema dopaminérgico del área tegmental ventral y facilita el incremento de los niveles de dopamina en el núcleo accumbens (Yan, et al. 1996). Asimismo, el núcleo accumbens recibe inervación noradrenérgica proveniente del locus ceruleus

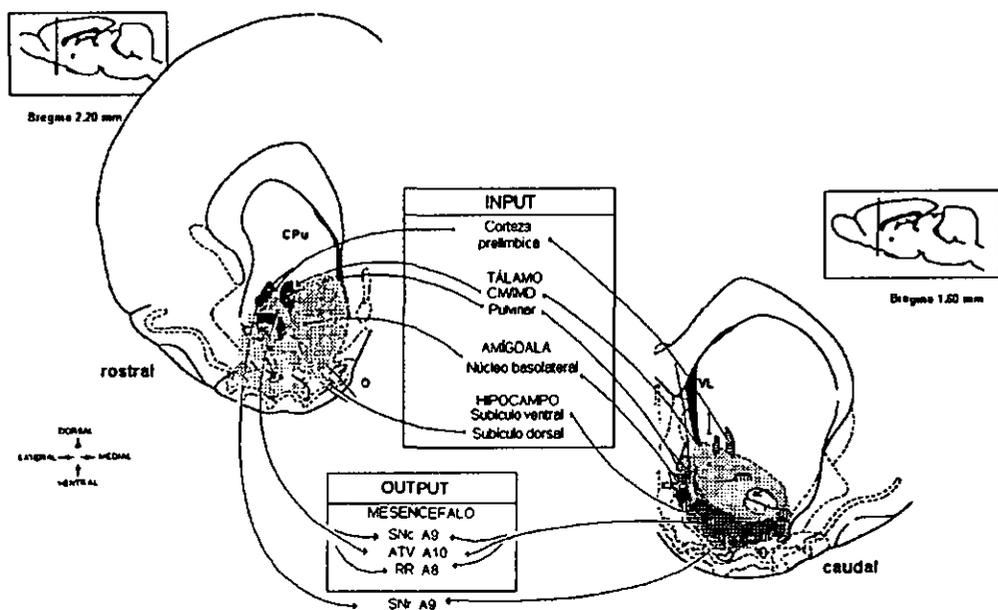
(Berridge, et al. 1997). Como puede notarse, el núcleo accumbens es una estructura compleja constituida por una gran variedad de receptores a diversos neurotransmisores.

TABLA 4. Subterritorios del núcleo accumbens, identificados por sus diferencias farmacológicas, funcionales y estructurales.

Subterritorio	Características morfológicas	Características farmacológicas	Principales aferencias	Principales eferencias	Función
Core	Células que rodean a la comisura anterior, homogéneas, con grandes campos y espinas dendríticas.	Áreas ricas en encefalinas, y de proteínas unidas al calcio. Células sensibles al daño neurotóxico con 6-OHDA	Corteza prefrontal, Corteza insular dorsal	núcleo subtalámico, núcleo entopeduncular, núcleo talámico ventromedial y ventrolateral, áreas motoras primarias, Snc (A9)	Funciones sensoriomotoras, vía ganglios basales
Shell	Células que rodean al core, medial, lateral y ventralmente. Muy poca arborización dendrítica y número de espinas escasas	Rico en dopamina, serotonina, sustancia P.	Amígdala, Subículo, Hipotálamo lateral, Tálamo mediodorsal, Formación reticular	Corteza prefrontal, Tálamo dorsomedial, área tegmental ventral (A10), Retorubral (A8)	Motivación, estrés y mecanismos de recompensa

Proyecciones del Núcleo Accumbens

Dado que el núcleo *accumbens* es considerado como una estructura mesolímbica que proyecta a estructuras como el pálido ventral y la sustancia nigra, y también recibe aferencias de estructuras subcorticales-límbicas, incluyendo el núcleo de la estria terminalis, región preóptica y el hipotálamo lateral, se le considera como una área importante de integración motivacional (Niño, et al. 1989). Aún existen muchas incógnitas en cuanto a sus funciones dado su estatus anatómico. No obstante, la investigación neuroquímica ha reportado que el *accumbens* es un centro dopaminérgico, que juega un rol muy importante en conductas motivacionales y en funciones cognitivas (Mogenson, et al. 1988; Niño, et al. 1989) y por tanto, es posible que intervenga en los estados depresivos y en el mecanismo de acción de los antidepresivos (Willner, et al. 1992; Alonso, et al. 1994).



	DA	ENK	SP	CaCP	ChAT
[Dotted pattern]	densa	moderada	moderada	-	densa
[Cross-hatched pattern]	ext.densa	moderada	densa	-	baja
[Solid black]	moderada	densa	baja	densa	baja
[Horizontal lines]	moderada	baja	baja	-	baja
[Vertical lines]	moderada	moderada	densa	moderada	moderada

Fig 14. Se representan dos niveles del núcleo accumbens, mostrándose la distribución de varias sustancias neuroactivas y las relaciones anatómicas aferentes y eferentes de este núcleo, de acuerdo a la organización neuroquímica y citoarquitectónica de sus neuronas. Las 5 áreas pueden ser distinguidas en base a las diferentes características inmunohistoquímicas. Nótese las diferencias entre el shell y el core del núcleo accumbens. ac, comisura anterior; CaBP, proteínas unidas al calcio; ChAT, acetilcolintransferasa; CM, núcleo talámico centromediano; ENK, encefalinas; ICjM, isla de Calleja; IMD, núcleo talámico intermediodorsal; LV, ventrículo lateral; RR, área retroribral (A8); VP, núcleo talámico paraventricular; SNc, substancia nigra pars compacta; Sna, substancia nigra reticulada (A9); SP, substancia P; Sub, subículo; VTA, área tegmental ventral (A10).

Las fibras de la porción central o core del *accumbens* se proyectan hacia la parte dorsolateral del pálido ventral, al núcleo entopeduncular (que en la rata constituye al segmento interno del globo pálido), a la parte lateral del área tegmental ventral y a la sustancia nigra, especialmente en la pars compacta. Esta vía de proyección sugiere que el estriado ventral puede afectar directamente las actividades del estriado dorsal vía sistema dopaminérgico mesencefálico. También, ha sido identificada una proyección proveniente de la parte dorsal del core del *accumbens* hacia la pars reticulada. Por último, una pequeña parte del core desciende hacia la porción de la formación reticular pontina en la vecindad del área retrorubral adyacente a la sustancia gris periacueductal. Existen proyecciones de la parte core del *accumbens* hacia la parte medial del globo pálido y del núcleo subtálmico. A su vez, la corona del *accumbens* también tiene amplios sistemas de proyección hacia la parte ventromedial del pálido ventral, al núcleo entopeduncular, al área tegmental ventral, a la sustancia nigra mediodorsal y la pars compacta (Ver fig. 13). Es importante recalcar que la shell o corona del *accumbens* tiene ricas proyecciones hacia otras estructuras no pertenecientes a los ganglios basales. Por ejemplo, especialmente la parte caudomedial del shell, se extiende hasta la amígdala, incluyendo el núcleo de la estria terminalis, el núcleo amigdalino central e interconexiones con el área sublenticular, así como el área transicional que limita a la comisura posterior límbica de la comisura anterior, además del continuo lateral preóptico-hipotalámico que se caracteriza por su proyección hacia la formación reticular mesopontina y la sustancia gris periacueductal (Heimer, et al. 1995) (Ver fig. 14). Así, las proyecciones eferentes del núcleo *accumbens* terminan en el globo pálido ventral, la sustancia nigra y el área tegmental ventral, todas ellas al parecer utilizan como mediador químico al GABA (Unterwald, et al. 1989).

Aferencias del núcleo *accumbens*

El núcleo *accumbens* recibe un gran porcentaje de proyecciones provenientes del complejo amigdalino basolateral, y también proyecciones hipocámpales. Recibe a su vez conexiones provenientes de la corteza prefrontal (Heimer, et al. 1995). El *accumbens* recibe aferencias mayores del núcleo dorsal del rafe, un número menor de inervaciones glutamatergicas provenientes de la corteza frontal y del hipocampo y, en menor medida fibras noradrenérgicas provenientes del locus coeruleus (Unterwald, et al. 1989). Las células dopaminérgicas del núcleo dorsal del rafe y las del área tegmental ventral envían proyecciones hacia el núcleo *accumbens*, la corteza frontal y al septum (Stratford y Wirtshafter, 1990). Su proyección aferente más significativa proviene del área tegmental ventral a través de la vía mesolímbica que se origina en el complejo celular dopaminérgico A10 (Lindvall y Björklund, 1983). La

proyección hipocampo-accumbens representa la mayor entrada límbica del núcleo accumbens. Conviene destacar que el núcleo septal lateral presenta una acumulación densa de fibras eferentes hacia la parte caudal del core del núcleo *accumbens* (Jakab y Leranth, 1995).

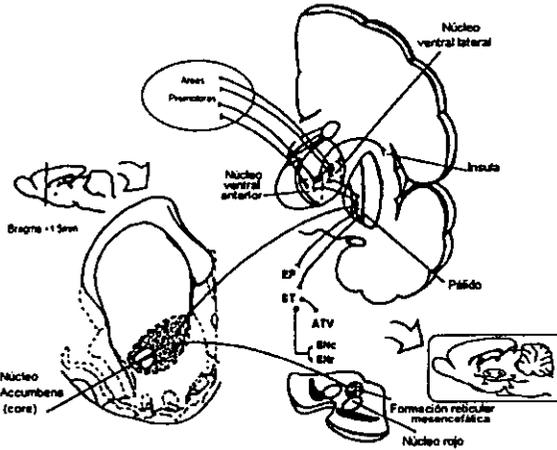


Fig. 13. Se muestra un corte sagital y coronal del cerebro de ratona indicándose las principales proyecciones del subterritorio central (core) del núcleo accumbens. Abrev. Acb: núcleo accumbens; Gp: Globo pálido; EP: núcleo entopeduncular; ST: núcleo subtálmico; SNc, Substancia nigra, pars compacta; SNr: Substancia nigra, pars reticular; VPI: Pálido ventral, parte laterodorsal; PG: Substancia gris periacueductal; MPT: Tegmento mesopontino dorsal; BST: Núcleo de la base de la estria terminal; HPO: área preóptica lateral; HL: hipotálamo lateral; RR: área retrorubral; Vpm: pálido ventromedial; Am, amígdala.

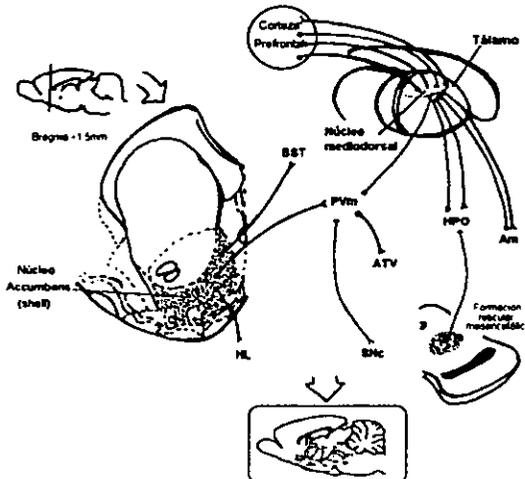


Fig. 14. Corte sagital y coronal del cerebro de ratona. Se muestran las principales proyecciones del subterritorio periférico (shell) del núcleo accumbens. Abrev. como en la figura 13.

Núcleo accumbens y conducta

En el núcleo accumbens, la dopamina ha sido implicada en numerosas funciones conductuales incluyendo la actividad locomotora, el reforzamiento, y la motivación (Salamone, et al. 1994). La interferencia con la actividad dopaminérgica de este núcleo ha demostrado la alteración en la ejecución de diferentes tareas conductuales. La depleción dopaminérgica producida por las inyecciones de 6-OHDA reduce la actividad locomotora espontánea de la rata (Kubos et al., 1987; Koob y Swerdlow, 1988; Wolterink, et al. 1990). Kelley y col. (1989) propusieron que el núcleo accumbens formaba parte del substrato neuronal involucrado en la conducta exploratoria. El circuito discutido en su modelo se esquematiza en la figura 15.

De acuerdo con el modelo propuesto por estos autores, el núcleo accumbens representa un sistema de salida de los procesamientos sensoriales y afectivos realizados por estructuras corticales y subcorticales. Este argumento se encuentra apoyado, por las eferencias que el núcleo accumbens posee hacia células de la región del pálido ventral y esta región a su vez tiene extensas proyecciones hacia la región locomotora mesencefálica en el puente (Swanson y Mogenson, 1981). Esta región es crítica para la locomoción (Kelley, et al. 1989), por sus eferencias hacia la médula espinal. Parte de este sistema compromete neuronas del núcleo accumbens hacia la región subtalámica utilizando como mediador químico al GABA (Heimer, et al. 1995). En efecto, la inyección de agonistas GABAérgicos, atenúa la activación conductual inducida por la estimulación dopaminérgica del núcleo accumbens (Mogenson, et al. 1988; Plaznik, et al. 1990).

Asimismo, el núcleo accumbens ha sido involucrado en la conducta motora asociada a estados motivacionales (Fibiger y Phillips, 1988). Existen incrementos en los niveles extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens bajo condiciones relacionadas a la motivación apetitiva (Salamone, et al. 1994). Por otro lado, el núcleo accumbens ha sido considerado como un blanco crítico en la acción de las drogas de abuso (Di Chiara, 1995). Todas las drogas adictivas con sus diferencias farmacológicas (psicoestimulantes, opioides, etanol, nicotina y fenciclidina) incrementan la dopamina extracelular en el estriado ventral en la rata (Pontieri, et al. 1995). Esto se debe en parte, a que se ha demostrado que los opiodes pueden incrementar la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico (Unterwald, et al. 1989). Los receptores a opiodes se encuentran localizados sobre las terminales dopaminérgicas en el núcleo accumbens y pueden modular la liberación

dopaminérgica de manera directa (Unterwald, et al. 1989). Recientemente Dzedzicka -Wasylewska y Rogoz (1995), han observado que un tratamiento antidepresivo a largo plazo con imipramina o con choques electroconvulsivos puede incrementar los niveles de encefalinas endógenas en el núcleo accumbens por la mediación sobre neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, lo cual pudiera ser un punto crítico para explicar parte de la etiología de la depresión.

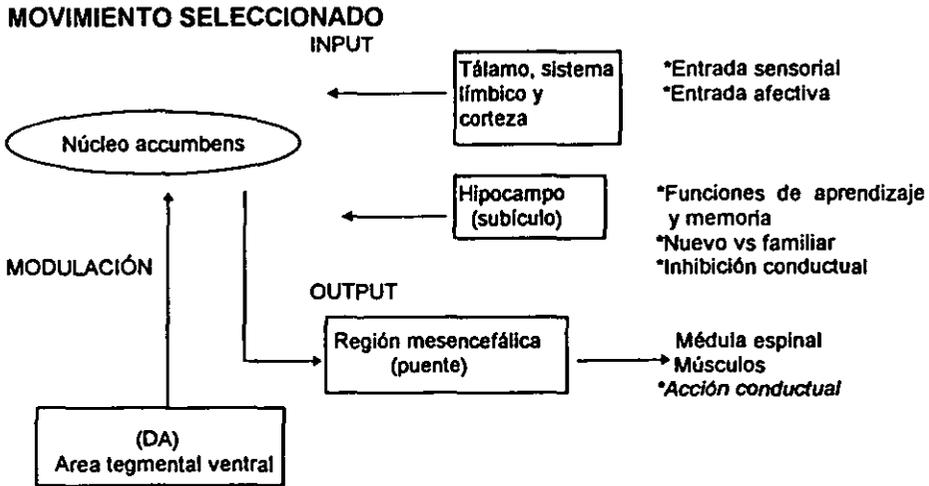


Fig. 15. Esquema de algunos de los circuitos posiblemente involucrados en la conducta exploratoria. El diagrama está simplificado y no incluye todas las aferencias y eferencias mencionadas previamente del núcleo accumbens, pero enfatiza las vías sugeridas por Kelley y col. (1989), las cuales contribuyen a la mediación de la exploración.

De esta manera, la mayoría de los estudios conductuales implican al núcleo accumbens en una variedad de aspectos motivacionales. Esto con base, en que han sido descritos diferentes compartimentos neuroquímicos que poseen diferencias en sus propiedades de conexión con otras estructuras cerebrales (Deutch y Cameron, 1992). La subdivisión shell, ha sido estrictamente denominado como límbico, por sus conexiones con la amígdala e hipocampo, mientras que la parte core, se le ha dado el nombre de motor por sus conexiones con el complejo estriopalidal (Mogenson, et al. 1988; Deutch y Cameron, 1992). Dadas sus diferencias de proyecciones, también se les han designado diferentes funciones. La parte shell desempeña un papel en las funciones

motivacionales y emocionales, mientras que el core ha sido involucrado en funciones sensoriomotoras (Pontieri, et al. 1995). En este sentido, Pontieri y col. (1995), han demostrado que la administración intraventricular de anfetamina, cocaína o morfina incrementan la dopamina extracelular en el subterritorio shell del núcleo accumbens comparado con el core. Asimismo, este subterritorio del núcleo *accumbens* se le ha relacionado con el comportamiento motivacional, el estrés y la sensibilización a las drogas (Holahan, et al. 1997). Bentancur y cols. (1997), proponen que el subterritorio shell es una región límbica que puede ser considerada como el locus del reforzamiento y de la actividad locomotora. Por último, el sistema noradrenérgico del locus coeruleus ejerce proyecciones hacia el shell accumbal y esta inervación parece modular ciertos procesos conductuales asociados con el estrés (Berridge, et al. 1997).

Núcleo accumbens y electrofisiología

Existen pocos estudios electrofisiológicos realizados en el núcleo accumbens. Se ha demostrado que típicamente, las células A10 producen potenciales de acción extracelulares de larga duración (2 a 3 mseg) (White, 1991) y cuando se realizan lesiones neuroquímicas con 6-OHDA en la vecindad de las células del grupo A10, se afectan las propiedades electrofisiológicas del sistema neuronal involucrado (Bunney y Aghajanian, 1982). En este sentido, la actividad neuronal espontánea del núcleo accumbens y el túbulo olfatorio han demostrado ser inhibidas por la aplicación microiontóforética de dopamina (Mogenson, et al. 1988). Estos efectos inhibitorios de la dopamina en el núcleo accumbens se ven bloqueados por la administración microiontóforética de trifluoperazina, haloperidol y clozapina (Bunney y Aghajanian, 1982). A su vez, se ha demostrado que la excitación de la frecuencia de disparo de neuronas del núcleo accumbens por la estimulación del hipocampo o de la amígdala, se puede ver atenuada por la estimulación del área tegmental ventral, efecto similar al que se ejerce ante la aplicación iontóforética de dopamina en el núcleo accumbens (Mogenson, et al. 1988). Esto sugiere que el área tegmental ventral ejerce un papel modulador sobre las neuronas del núcleo accumbens a través de un proceso tónico inhibitorio (Angulo, et al. 1990).

Además, dado las proyecciones aferentes del hipocampo hacia el núcleo accumbens, los experimentos electrofisiológicos muestran que la estimulación del hipocampo puede excitar las proyecciones neuronales del accumbens hacia el pálido ventral (GABAérgicas o encefalinérgicas) e inhibir la actividad espontánea de las neuronas del subpálido (incluyendo la sustancia innominada y el hipotálamo

lateral), el cual proyecta directamente sobre la región locomotora mesencéfala del cerebro medio. La estimulación de los receptores D₂ del *accumbens* puede inhibir las neuronas glutamatérgicas hipocampo-accumbens por activación de las neuronas accumbens-subpálido y consecuentemente producir un bloqueo de las señales de transmisión hipocampal a los sitios subpálidos (Mogenson, et al. 1988). Estas evidencias sugieren que la acción dopaminérgica en el sistema mesolímbico, especialmente la inervación del área tegmental ventral hacia el núcleo accumbens y de éste hacia estructuras que conforman parte del circuito neuronal de los ganglios basales puede tener funciones neuromodulatorias, es decir, la dopamina es un neuromodulador que además de estimular a ciertas neuronas altera su respuesta a otros transmisores (Rosenzweig y Leiman, 1992).

Núcleo septal lateral

El sistema límbico constituye el substrato orgánico de las emociones. Papez en 1937 propuso un conjunto de interconexiones cerebrales que formaban un circuito, cuya función principal son la emoción y la motivación. Posteriormente MacLean en 1958, amplió este circuito y acuñó el término de sistema límbico; observó que se trataba de la forma más elemental y sencilla de corteza cerebral, relacionada con respuestas emocionales que tienen amplia importancia biológica con respecto a la conservación de la especie, es decir, se trata de un sistema muy primitivo evolucionado filogenéticamente. El término límbico refleja el hecho de que esta región constituye el límite alrededor del centro del cerebro; La palabra latina *limbus* significa límite o frontera y el primero en denominarlo fue Paul Broca en 1878 como un lóbulo límbico, para describir aquellas estructuras cerebrales que se encuentran en regiones limitadas por los hemisferios cerebrales y el hipotálamo (ref. en Skinner, 1975; y, Barr y Kiernan, 1986). Posteriormente, este circuito fue ampliado y se tomaron en cuenta otras estructuras como la amígdala y el septum (De Groot y Chusid, 1989).

AREA SEPTAL

El área septal es una estructura prominente del sistema límbico. Se le ha implicado en el control de una variedad de procesos fisiológicos y conductuales relacionados con funciones cognoscitivas superiores (aprendizaje y memoria), con emociones (miedo, agresión, estrés, ansiedad, depresión), así como también en la regulación autónoma, como la ingesta de alimento y agua, la termoregulación, las conductas de hibernación, la osmoregulación y algunas respuestas inmunes (Jacab y Leranth, 1995).

El septum es una estructura telencefálica localizada por debajo de regiones anterior y medial del cuerpo caloso, entre el cuerno anterior de los ventrículos laterales, y por arriba de la comisura anterior; ventralmente se encuentran los rudimentos hipocámpales anterior (*taenia tecta*); ventrolateralmente, la cisterna magna calleja que separa al septum del núcleo accumbens.

El área septal ha sido dividida en regiones medial, lateral y posterior basándose en su topografía, citoarquitectura y conexiones. La más amplia masa nuclear pertenece al par de núcleos septales laterales, los que a su vez se dividen en región dorsal (núcleo septal lateral dorsal), intermedia (núcleo septal lateral intermedio) y ventral (núcleo septal lateral ventral); el núcleo septal medial ha sido subdividido en región medial y en banda diagonal de Broca; por último, el núcleo septal posterior ha sido subdividido en septum fimbrial y septum triangular, y el núcleo septal anterior que comprende al núcleo de la base de la estria terminal (ver fig. 16).

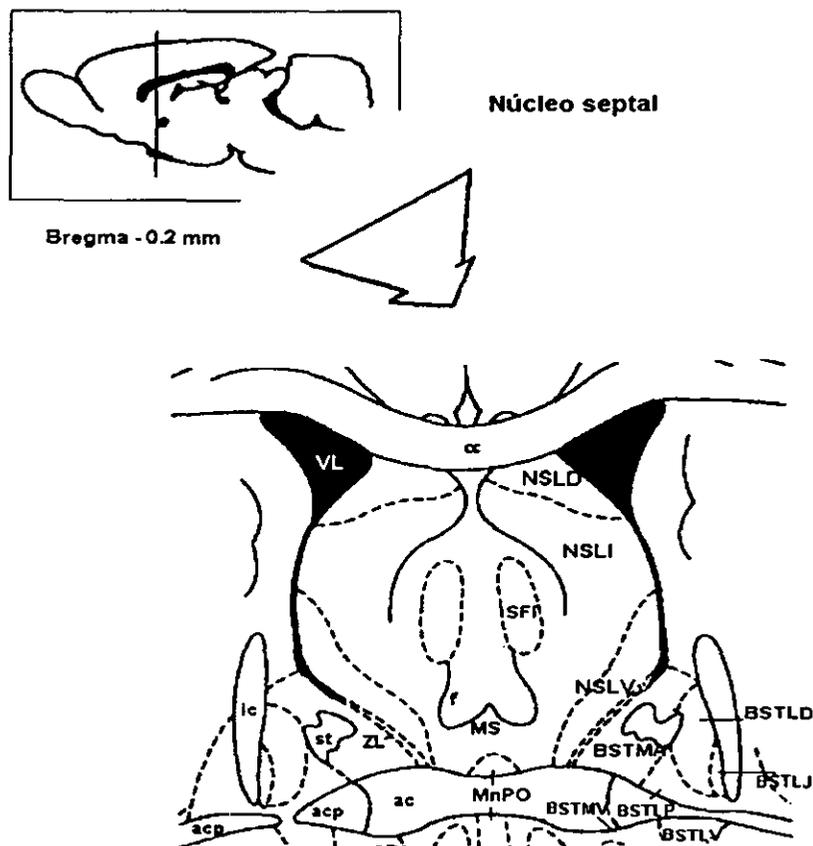


Fig 16. Localización del núcleo septal en un corte coronal del cerebro de una ratona. Note las subdivisiones del área septal. Abrev. NSLD, núcleo septal lateral dorsal; NSLI, núcleo septal lateral intermedio; NSLV, núcleo septal lateral ventral; Sfi, núcleo septofimbrial; f, fornix; VL, ventrículo lateral; cc, cuerpo calloso; ic, cápsula interna; acp, comisura anterior posterior; st, estria terminalis; ZL, MS, núcleo septomedial; BSTM, núcleo de la base de la estria terminal medial; BSTL, núcleo de la base de la estria terminal lateral; MnPO, núcleo preóptico medial; av, comisura anterior.

División Septal Lateral

Citoarquitectura

La citoarquitectura de este núcleo es muy diversa. Por ejemplo, la porción triangular del núcleo septal lateral dorsal contiene neuronas de 12-20 μm . El septum lateral intermedio, la subdivisión más amplia y heterógena del septum lateral, contiene grupos de neuronas de varios tamaños (10-20 μm). Las células del septum lateral ventral son más pequeñas (7-14 μm). De manera general, las neuronas del núcleo septal lateral han sido clasificadas dentro de cuatro grupos: tipo I, tipo IIa y IIb, y tipo III.

Las células tipo I del núcleo septal lateral se encuentran prácticamente en el núcleo septal lateral dorsal. Estas células tienen cuerpo celular de forma redonda, poligonal u oval, con un diámetro de 15 a 20 μm . Las células tipo II, constituyen un grupo muy heterógeno, localizado en el septum lateral intermedio. Se les puede subdividir en tipo IIa y IIb, de acuerdo a sus diferencias morfológicas y al patrón laminar respecto a su localización ya sea en la zona medial (tipo IIa) o mediolateral (tipo IIb). Estas neuronas son generalmente bipolares o fusiformes, con un cuerpo celular de tamaño medio, con grandes campos dendríticos y pocas espinas. El tipo IIb, o neuronas somatoespínicas, ocupan principalmente la zona mediolateral del septum lateral, poseen un cuerpo celular de tamaño medio, redondo, ovoide, o triangular con pocas dendritas, las cuales poseen unas cuantas espinas dendríticas. Las neuronas somatoespínicas proyectan al exterior del septum. Las células tipo III exclusivamente ocupan el septum lateral ventral, y este grupo de células es claramente diferente de las del septum lateral dorsal y del intermedio. Son células pequeñas, redondas u ovoides con pequeños campos dendríticos. Sin embargo, sus dendritas son cortas y exhiben un gran número de espinas. Las células somatoespínicas son así consideradas como las principales neuronas de proyección del septum lateral.

Neuroquímica

El septum lateral contiene muchas sustancias neuroactivas:

a) **GABA.** La zona medial del septum lateral intermedio tiene escasas neuronas gabaérgicas, no siendo así, para el septum lateral dorsal y el septum lateral ventral, los cuales contienen numerosos cuerpos celulares GABAérgicos.

b) **Ácidos amino excitatorios.** El área septal, particularmente el núcleo septal lateral, es rico en glutamato y aspartato.

c) **Neuropéptidos.** En el septum lateral, se han observado cerca de 10 péptidos en el pericarion y más de 20 en las terminales axónicas. Los neuropéptidos mayormente localizados en la región septal son la colecistocinina (CCK), encefalina, neurotensina, somatostatina, y la substancia P.

d) **Proteínas unidas a calcio.** El septum lateral contiene numerosas neuronas que poseen inmunoreactividad al calcio tritiado. Sobre todo la parte dorsal del septum lateral, justo debajo del cuerpo calloso.

e) **Células que sintetizan esteroides.** Las neuronas septales laterales contienen concentraciones relevantes de hormonas esteroidales gonadales y adrenales. Las neuronas que contienen andrógenos y estrógenos son numerosas en el septum lateral, las neuronas de todo el núcleo septal lateral expresan receptores a andrógenos mRNA, y los receptores a estrógenos mRNA se encuentran restringidos principalmente al núcleo septal lateral ventral. Una población neuronal incluyendo a las células somatoespínicas del septum lateral y algunas neuronas del núcleo septohipocámpal son inmunoreactivas para la síntesis de estrógenos por la enzima aromatasa. Esta proteína pertenece a la familia de las citocromo P450 y aromatiza a la testosterona a estrógenos. Asimismo, han sido encontrados niveles muy altos de receptores a glucocorticoides en el núcleo septal lateral. Estas células son presumiblemente sensibles a la circulación de hormonas esteroidales, lo cual puede indicar una modulación en la actividad de estas células en respuesta a diferentes condiciones fisiológicas y ambientales.

f) **Neuronas catecolaminérgicas.** El núcleo septal lateral es rico en receptores a diversos neurotransmisores dada la inervación que recibe de los principales reservorios catecolaminérgicos. El núcleo septal lateral, es otro de los sitios primarios de las aferencias originadas en el grupo A10 del área tegmental ventral, esta vía es dopaminérgica (Jakab y Leranth, 1990; White, 1991). A su vez, recibe importantes aferencias del núcleo del rafe dorsal, utilizando como mediador químico a la serotonina (Azmitia y Segal, 1978) e inervación noradrenérgica proveniente del locus ceruleus (Stratford y Wirtshafter, 1990).

Eferencias de la subdivisión Septal Lateral

Las regiones diencefálicas, y en particular, las áreas hipotalámicas lateral y anterior, son los blancos prominentes de las eferencias del septum lateral. Las eferencias del septum lateral son principalmente de tipo ipsilateral; sin embargo, proyecciones menores llegan o alcanzan muchas regiones contralaterales, incluyendo las áreas preópticas medial y lateral; las áreas hipotalámicas anterior, lateral, perifornical, dorsal y posterior; la retroquiasmática, y periventricular, y las áreas hipotalámicas paraventricular; el núcleo arcuato; el núcleo supramamilar y premamilar; la substancia gris periacueductal; el núcleo dorsal del rafe y el núcleo dorsal tegmental.

A. Eferencias telencefálica

El septum lateral proyecta a regiones límbicas, tales como la parte lateral de la fimbria, y sus eferencias terminales llegan a la parte ventral del hipocampo adyacente a la corteza subicular, y a la corteza entorrinal. Existen numerosas fibras detectadas en las capas CA1 y CA3 del hipocampo y en el súbiculo. Menores eferencias se dirigen al cíngulo, al pedúculo dorsal; la taenia tecta; el pálido ventral y el tubérculo olfatorio. La fibra eferente del septum lateral incrementa su densidad en la parte rostral del núcleo de la cama de la estría terminal, en su parte caudal recibe una menor proyección. Finalmente, existe una densa acumulación de fibras eferentes del septum lateral hacia el borde caudal del core del núcleo accumbens.

B. Eferencias diencefálicas

Las regiones hipotalámicas son el mayor blanco de las eferencias del septum lateral. Las fibras eferentes del septum lateral penetran al hipotálamo por tres vías diferentes: a) la principal vía de salida consiste en fibras que cursan ventral y caudalmente dentro de la subdivisión límbica ventral vertical y dorsal horizontal de la banda diagonal de Broca, para incorporarse al haz medial del procencéfalo; b) la vía septo fugal también cursa en dirección caudal, para incorporarse con el sistema de fibras perifornicales y formar numerosas terminales axonales adyacentes a la columna del fornix, y c) las fibras de la vía septofugal a través de una ruta periventricular atraviesan la región perifornical anterior y entran a la región periventricular del hipotálamo. Las áreas preóptica medial y lateral están densamente inervadas por las eferencias del septum lateral a nivel de la decusación de la comisura anterior. Todo el núcleo septal lateral contribuye de alguna manera a la extensa

inervación del núcleo periventricular y el núcleo supraóptico del hipotálamo. El núcleo septal modula la actividad de la secreción de neuronas magnocelulares de estas áreas hipotalámicas.

C. Eferencias hacia el tallo cerebral

La principal proyección de las eferencias del septum lateral hacia el tallo cerebral, es a la sustancia gris periacueductal. Unas cuantas fibras se detectan en el área tegmental ventral, la sustancia nigra, el núcleo reticular, núcleo interfascicular y el núcleo interpeduncular. La densidad de las eferencias del septum lateral es baja y moderada hacia el núcleo dorsal y rostral medial del rafe.

Aferencias de la división septal lateral

Muchas fibras ascendentes del hipotálamo y del tallo cerebral no terminan de manera directa en el área septal, sino que cursan por todo el sistema del fórnix y entran a la formación hipocampal para continuar rostralmente en las áreas prefrontal medial y otras partes de la capa cortical. Aún no es bien conocido, cuáles son las regiones que tienen una proyección terminal en la región del septum lateral (Jakab y Leranth, 1995).

A) Aferencias de origen telencefálico

La formación hipocampal es la mayor fuente de aferencias para el septum lateral, el 55% de sus terminales axónicas llegan a todo el septum lateral. Las fibras que descienden de la fimbria son cerca del 43% de todos los axones terminales sobre la parte ipsilateral del septum lateral y el 12% sobre el lado opuesto de esta subdivisión. Las aferencias de los campos CA2 y CA3 finalizan en el núcleo septal lateral bilateralmente. Las proyecciones entorrino-septal y la hipocampo-septal al septum lateral son excitatorias y probablemente utilizan al glutamato como mediador químico. Las neuronas del núcleo de la base de la estria terminal localizada a un lado y por debajo de la decusación de la comisura anterior proyecta al septum lateral intermedio y al septum lateral ventral. Estas neuronas parecen contribuir a la inervación vasopresinérgica del septum lateral; así, la sensibilidad de las hormonas gonadales es una característica común de neuronas vasopresinérgicas del núcleo de la base de la estria terminal y también en las fibras del septum lateral. Finalmente, la amígdala envía fibras que contienen neuropéptidos hacia el septum lateral.

B) Aferencias de origen diencefálico

Las mayores entradas del septum lateral provienen del hipotálamo, el área preóptica y las áreas supramamilares. La porción anterodorsal del área preóptica medial y de la región periventricular anterior proyectan a todo el subnúcleo del septum lateral. Existen evidencias que indican que varias de las células del núcleo periventricular anterior son dopaminérgicas así como somatostatinérgicas y envían fibras hacia regiones ventrales del septum lateral.

C) Aferencias de origen mesencefálico

La sustancia gris periacueductal, el área ventral tegmental e interfascicular, la formación reticular, y el núcleo interpeduncular contienen cuerpos celulares que proyectan hacia el septum lateral. Estas proyecciones son principalmente de tipo dopaminérgico. Sus campos terminales forman los plexos pericelulares en el septum lateral. El 30% de las células del área tegmental ventral proyectan hacia el septum lateral y son de tipo dopaminérgico, así como neuropéptidos tales como neurotensina y la CCK.

D) Aferencias de origen rombencefálico

Algunas proyecciones neuronales hacia el septum provienen de la porción dorsal del núcleo del rafe y, más caudalmente, del complejo medial del rafe. Estos sistemas proporcionan una abundante inervación serotoninérgica al septum, formando plexos densos en el septum lateral ventral, el septum lateral intermedio y el septum lateral dorsal. Algunas células no serotoninérgicas, sino dopaminérgicas del núcleo del rafe dorsal proyectan también hacia el septum lateral. El locus coeruleus es la fuente más prominente de todas las fibras noradrenérgicas del cerebro anterior, incluyendo al septum lateral. Estas fibras catecolaminérgicas, en contraste con las aferencias dopaminérgicas no forma plexos densos en el septum lateral, y muchas de estas fibras continúan hacia la corteza prefrontal y la fimbria. Las fibras que contienen sustancia P en el septum, parecen originarse en el núcleo tegmental laterodorsal. Las neuronas del núcleo parabraquial, el núcleo dorsal motor del vago y el núcleo del tracto solitario también proyectan hacia el septum lateral. Estas fibras parecen jugar un papel importante en la información sensorial auditiva y visceral.

La proyección hipocampo-septal utiliza como mediador químico aminoácidos excitatorios (glutamato y aspartato), sobre espinas dendríticas distales o somáticas del septum lateral; mientras que las aferencias vasopresinérgicas excitatorias originadas en el núcleo de la base de la estria terminalis y en el núcleo amigdalino medial establecen sinapsis sobre dendritas distales. Los botones GABAérgicos, representan entradas inhibitorias. Su abundancia en el septum lateral y en el septum medial, sugiere conexiones intraseptales GABAérgicas complejas y de origen local. Los núcleos septales carecen de interneuronas, en su lugar, tienen axones colaterales de tipo recurrente con funciones de tipo inhibitorio (Raisman y Field, 1973; Ramón y Cajal, 1909; ref. en Contreras, et al. 1990).

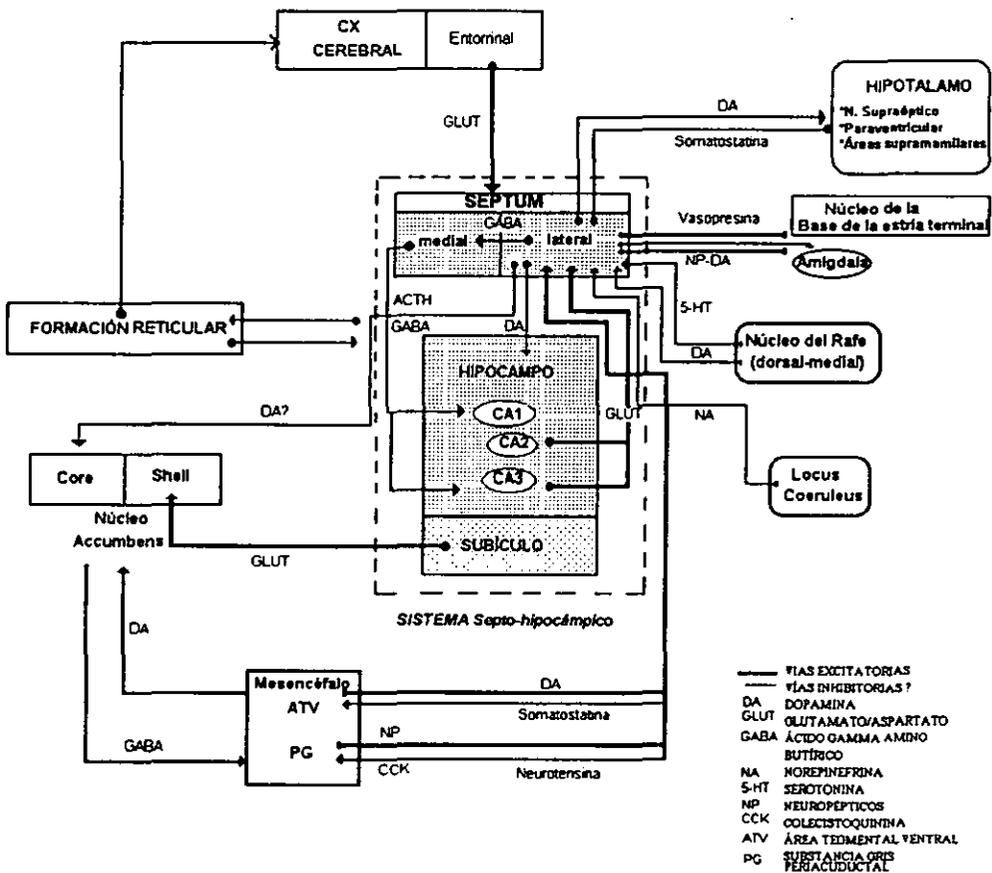


Fig. 17. Se muestran las principales conexiones del núcleo septal lateral, así como los diferentes neurotransmisores que utiliza el sistema septo-hipocámpico.

Sistema dopaminérgico

Las diversas aficciones del hombre, en forma de una u otra enfermedad, han sido fuente de estudio para la investigación durante cientos de años. De esta manera, gran parte de lo que ahora se sabe sobre el sistema dopaminérgico se debe a la extensa investigación que se ha realizado sobre la etiología de la enfermedad de Parkinson y de la Esquizofrenia (Bunney y Aghajanian, 1982).

Hasta 1975 no había sido sugerida la posibilidad de que la dopamina pudiera tener una función fisiológica, a parte de ser el precursor de la norepinefrina. No fue hasta que Dahlström y Fuxe en 1964, usando técnicas histoquímicas de fluorescencia, cartografiaron los sistemas de monoaminas. Con ello, se hizo posible el estudio de sistemas bien delimitados, tanto neuroquímica como anatómicamente (ref. en Cooper, et al. 1984). El sistema dopaminérgico puede referirse en cuatro subdivisiones principales: nigroestriado, mesolímbico, mesocortical y tuberoinfundibular. Este apéndice se ciñe primordialmente en destacar al sistema mesolímbico, por su implicación en los trastornos afectivos. Tal como sugiere el nombre, las células que dan origen a esta vía se encuentran en el cerebro medio. Designados como A10 por Dahlström y Fuxe, rodean principalmente al núcleo interpeduncular en el área tegmental ventral. Las áreas que se han involucrado con estas células incluyen los tubérculos olfatorios y el núcleo accumbens, el núcleo central de la amígdala y el núcleo septal lateral.

Principales vías dopaminérgicas

A través del desarrollo de métodos histoquímicos, ha sido posible mapear nuevos tipos de sistemas dopaminérgicos (ver tabla 5). Sin embargo, han sido descritos tres sistemas dopaminérgicos principales:

a) *Sistema nigro-estriado*: los cuerpos celulares se hallan localizados principalmente en la sustancia nigra (zona compacta: A9), cuyos axones entran al haz medial del procencéfalo y a nivel del núcleo entopeduncular para penetrar a la cápsula interna, proyectándose hacia el neostriado (núcleo caudado-putamen). Las colaterales de estos axones se proyectan hacia el globo pálido y al núcleo subtalámico. Esta vía dopaminérgica es principalmente ipsilateral. Existen varias vías que convergen con la sustancia nigra, la más destacada es la que proviene del cuerpo estriado y el

globo pálido, la cual es GABAérgica, además de otras fibras estriadonigrales que contienen sustancia P, dinorfina y neurotensina, proyectándose hacia la región reticulada de la sustancia nigra. Otra entrada importante proviene del rafe dorsal y contiene serotonina (Cooper, et al. 1984).

b) *El sistema mesolímbico y el mesocortical* que se originan en el área tegmental ventral del mesencéfalo envían sus axones hacia estructuras límbicas, estriatales y corticales. Por lo que respecta a la vía mesolímbica, se origina en el área tegmental ventral mesencefálica y en la porción medial de la sustancia nigra, proyectándose hacia el núcleo *accumbens*, al tubérculo olfatorio y a la región dorsal del núcleo intersticial de la estria medular. Esta vía también viaja por el haz medial del cerebro anterior y la proyección hacia el núcleo *accumbens* está organizada de manera topográfica. Estas vías tienen como mediadores químicos a las encefalinas, a la dopamina y al GABA. Las células principalmente GABAérgicas en el estriado ventral, el hipotálamo y el área preóptica proyectan hacia el área tegmental ventral (Área 10). Así, la región ventral del núcleo *accumbens* y del tubérculo olfatorio reciben inervación de esta región, la cual es dopaminérgica. Otros subgrupos celulares contienen neurotensina (Brailowsky y García Muñoz, 1993). Por otra parte, existe una proyección del área tegmental ventral mesencefálica que termina principalmente en el núcleo septal lateral y en otras regiones límbicas como la corteza amigdalina, el hipocampo y la corteza prefrontal (White, 1991).

c) *El sistema tuberoinfundibular*, constituido por fibras relativamente cortas que nacen en el núcleo arcuato y el periventricular del hipotálamo, terminan en la hipófisis (lóbulo intermedio) y en la eminencia media (Ver fig. 18).

De esta manera, Dahlström y Fuxe, clasificaron la localización del sistema dopaminérgico de acuerdo a su sitio de origen de la siguiente manera:

1) Nivel mesencefálico: A8 al A10. El A8 se encuentra en la formación reticular mesencefálica lateral, detrás del núcleo rojo y lateral al lemnisco medio. Se entremezcla con el grupo A9. El A9 se encuentra en la parte compacta de la sustancia nigra, es parcial en la parte reticular, sin límite claro con el núcleo tegmental de Tsai (área tegmental). El A10 está localizado en posición dorsal al núcleo interpeduncular y dentro de la decusación del pedúnculo cerebeloso superior y el área tegmental ventral. Estos 3 núcleos no están claramente separados entre sí. El A8 y el A9

proporcionan todos los componentes de la vía dopaminérgica nigroestriada y el A10 los de la vía mesolímbica hacia estructuras ubicadas rostralmente (fig. 18).

2) Nivel diencefálico: A11 a A14. El A11 se encuentra junto al tercer ventrículo en la sustancia gris periventricular en posición medial al tracto habenu-lo-peduncular. El A12 se localiza en el núcleo arcuato y en la parte ventral anterior de la sustancia gris periventricular, formando el tracto tubero-infundibular, que inerva la eminencia medial y la glándula pituitaria. El A13 se encuentra en posición dorsolateral al núcleo dorsomedial, inmediatamente medial al fascículo mamilotalámico y la zona incerta, localizado rostralmente a A11. Estos tres núcleos contienen noradrenalina, aunque el A13 se ha encontrado también dopamina. Las fibras del grupo A13 y A11 han sido denominadas como sistema incerto-hipotalámico, el cual proyecta hacia la parte dorsal del núcleo dorsomedial y a las áreas hipotalámicas dorsales anteriores. El A14 se localiza en la cara rostral del núcleo periventricular y al parecer da origen a los núcleos periventriculares, preópticos, supraquiasmáticos, área hipotalámica anterior y porción caudal del núcleo septal lateral. Se le considera parte del sistema incerto-hipotalámico (Corsi, 1983).

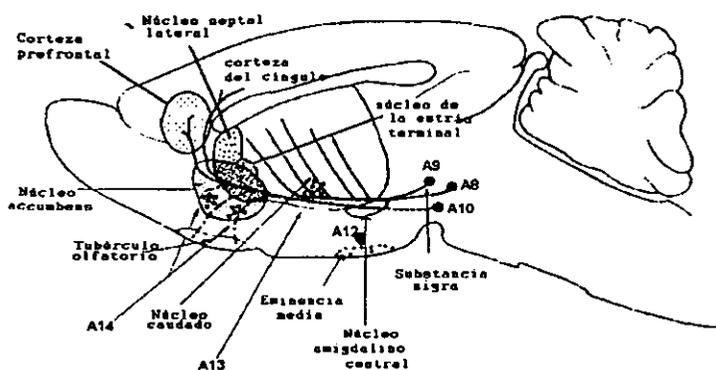


Fig. 18 . Se muestra a través de un corte sagital del cerebro de una ratona los cuerpos celulares dopaminérgicos, sus axones y terminales de acuerdo a la clasificación propuesta por Dahlström y Fuxe. Las áreas sombreadas indican los campos terminales del sistema dopaminérgico (Modificado de Cooper, 1984).

TABLA No 5. Sistemas y vías dopaminérgicas en el cerebro de la rata. *Tomado de Müller y Nisticò, 1989.*

Sistema	Células de origen	Proyecciones
Mesoestriatal	Substancia nigra (A9) Área Tegmental Ventral (A10) Núcleo retrorubral (A8)	Caudado-putamen Estriado ventral (núcleo accumbens), tubérculo olfatorio, núcleos de la cama de la estria terminalis. Globo pálido, Islas de Calleja, Núcleo Subtalámico
Mesolimbo-cortical	Área tegmental ventral (A10) Substancia nigra (A9) Núcleo Retrorubral (A8)	Núcleo accumbens, Bulbo olfatorio, Núcleo olfatorio anterior, Núcleo septal lateral, Corteza piriforme, Amígdala, Corteza Entorinal Ventral, Corteza Suprarinal, Corteza pregenual anteromedial, Corteza supragenual anteromedial, Corteza peririnal y corteza de asociación temporal, Núcleo habenular lateral, Locus coeruleus
Mesotalámica	Área Tegmental Ventral (A10)	Tálamo
Diencefalo-espinal	Hipotálamo dorsal y posterior, zona incerta, tálamo caudal (A11)	Médula espinal
Incerto-hipotalámico	Zona incerta, núcleo hipotalámico periventricular (A11, A13, A14)	Zona incerta, hipotálamo preóptico anteromedial y periventricular, septum
Tubero-infundibular y tubero-hipofiseal	Núcleo arcuato y periventricular del hipotálamo (A12, A14)	Eminencia media, Parte intermedia y nervosa de la pituitaria
Periventricular	Substancia mesencefálica gris periacueductal (A11)	Substancia gris periacueductal Tálamo medial e hipotálamo
Periglomerular	Bulbo olfatorio (A16)	Procesos dendríticos dentro del glomérulo olfatorio
Retinal	En las células amacrinias de la capa nuclear de la retina	Proyecciones dendríticas locales

BIBLIOGRAFÍA

*...¿ Dónde? ¿Cómo? ¿No es locura vivir todavía?
Ay, amigos míos, la tarde es quien así pregunta desde mí.
¡ Perdonadme mi tristeza!
El atardecer ha llegado: ¡perdonadme
que el atardecer haya llegado!*

Federico Nietzsche

REFERENCIAS

- Alonso, J. R., y Frotscher, M. (1989). Hippocampo-septal fibers terminate on identified spiny neurons in the lateral septum. A combine Golgi/electro-microscopic and degeneration study in the rat. *Cellular Tissue Reserch*, 258: 243-246.
- Alonso, S. J., Navarro, E. y Rodríguez, M. (1994). Permanent Dopaminergic Alterations in the N. Accumbens After Prenatal Stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49 (2): 353-358.
- Angulo, J.A., Coirini H., Ledoux M., y Shumacher M. (1991). Regulation by dopaminergic neurotransmission of dopamine D2 mRNA and receptor levels in the striatum and nucleus accumbens of the rat. *Molecular Brain Research*, 11: 161-166.
- Assaf, O.J., y Miller, J.J. (1977). Excitatory action of the mesolimbic dopamine system on septal neurones. *Brain Reserach*, 129: 353-360.
- Aulak, C.S., Cohen, R.M., Pradhan, S.N. y Murphy, D.L. (1983). Self-stimulation responses are altered following long-term but not short-term treatment with clorgyline. *Brain Research* 270: 383-386.
- Azmitia, E. C., y Segal, M. (1978). An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *Journal Comparative Neurology*, 179: 641-667.
- Baldessarini, R. J. (1991). Los fármacos y el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. En G. Goodman, T. Rall, AL Nies y P. Taylor (eds.). *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (8a. ed.). México: Médica Panoamericana, pp. 381-432.
- Barr, M.L. y Kiernan, J. A. (1986). *El Sistema Nervioso Humano. Un punto de vista anatómico* (4ad. ed.). México: Harla, pp. 221-228.
- Bentancur, C., Rostene, W., y Berod, A. (1997). Chronic cocaine increases neurotensin gene expression in the shell of the nucleus accumbens and in discrete regions of the striatum. *Molecular Brain Research*, 44 (2):334-340.
- Berridge, C. W., Stratford, T. L., Foote, S. L. y Kelley, A. E. (1997). Distribution of dopamine β -hydroxylase-like immunoreactive fibers within the shell subregion of the nucleus accumbens. *Synapse* 27: 230-241.
- Bodnoff, S. R., Suranyi-Cadotte, B., Quirion, R. y Meaney, M. J. (1989). A comparison of the effects of diazepam versus several typical and atypical anti-depressant drugs in an animal model of anxiety. *Psychopharmacology*, 97: 277-279.
- Borsini, F., Nowakowska, E., y Samanin, R. (1984). Effect of repeated treatment with desipramine in the behavioral despair test in rats: antagonism by atypical but not classical neuroleptics or antiadrenergic drugs. *Life Science*, 34: 1171.
- Borsini, F., Pulvirenti, L. y Samanin, R. (1985). Evidence of dopamine involvement in the effect of repeated treatment with various antidepressants in the behavioural despair test in rats. *European Journal Pharmacology*, 110 (2): 253-256.
- Borsini, F., y Meli, A. (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*, 94: 147-160.
- Borsini, F., Lecci, A., Sessarego, A., Frassine, R., y Meli, A. (1989). Discovery of antidepressant activity by forced swimming test may depend on pre-exposure of rats to a stressful situation. *Psychopharmacology* 97:183-188.
- Brailowsky, S., y García Muñoz, M.(1993). *Neurofarmacología de la enfermedad de Parkinson: aspectos básicos y avances recientes*. *Salud Mental*, 16 (4): 37-50.
- Brown, E. E., Nomikos, G. G., Wilson, C., y Fibiger, H. C. (1991). Chronic desipramine enhances the effect of locally applied amphetamine on interstitial concentrations of dopamine in the nucleus accumbens. *European Journal of Pharmacology*, 202: 125-127.
- Brown, S. L., Steinberg, R. L., y Van Praag, H.M. (1994). The Pathogenesis of Depression: Reconsideration of Neurotransmitter Data. En J. A. Boer y J. M. Ad Sitsen (Eds.). *Handbook of Depression and Anxiety. A Biological Approach*. United States of America: Marcel Dekker, Inc, pp. 317-337.

- Brundin, P., Strecker, R.E., Gage, F.G., Linvall, O. y Björklund, A. (1988). Intracerebral transplantation of Dopamine Neurons: Understanding the Functional Role of the Mesolimbocortical Dopamine system and Developing a Therapy for Parkinson's disease. En P. W. Kaliver y C. B. Nemeroff (Eds.). United States of America: Annals of the New York Academic of Sciences, 537, pp. 148-160.
- Bunney, B.S., y Aghajanian, G.K. (1982). Sistema dopaminérgico mesolímbico y mesocortical: fisiología y farmacología. En M. A. Lipton, A. DiMascio y K.F. Killam. Psicofarmacología a los treinta años de progreso. España: Espaxs, pp. 199-210.
- Calderón-Narváez, G. (1985). Depresión. Causas, manifestaciones y tratamiento. México: Trillas.
- Carlson, N. (1996). Fundamentos de Psicofisiología Fisiológica (3a. ed.). México: Prentice-Hall Hispanoamericana, pp. 376-377, 394-405.
- Cervo, L., y Samanin, R. (1987). Evidence that dopamine mechanisms in the nucleus accumbens are selectively involved in the effect of desipramine in the forced swimming test. *Neuropharmacology* 26: 1469-1472.
- Cervo, L., Grignaschi, G. y Samanin, R. (1990). The role the mesolimbic dopaminergic system in the desipramine effect in the forced swimming test. *European Journal Pharmacology*, 178 (1): 129-133.
- Contreras C. M., Alcalá-Herrera, V., Marván, M.L. (1989). Action on antidepressant on the septal nuclei on the rat. *Physiology Behavior* 46 : 793-798.
- Contreras, C.M., Marván, M.L., Márquez-Flores, C., Chacón, L., Guzmán-Sáenz, M.A., Barradas, A. y Lara, H. (1990). La plasticidad del sistema nervioso y el mecanismo de acción de las terapias antidepressivas. *Salud Mental*, 13 (1): 39-47.
- Contreras, C.M., Marván, M.L., Muñoz-Méndez A., y Ramírez-Morales, A. (1992). Cortical and septal responses to dorsal raphe nucleus stimulation in the rat: long-term clomipramine actions. *Biology Estud Md Biol Méx.*, 40: 3-7.
- Contreras, C.M., Chacón, L., Marván, M.L. y Guzmán-Sáenz, M.A. (1992). Amigdalal catecholaminergic input to septal nuclei, relation to clomipramine actions on lateral septal neurons in the rat. *Bol. Eestud. Biol. Méx.*, 40: 9-13.
- Contreras, C. M., Beltrán, D., Saavedra, M. y, Molina-Hernández M. (1993). Clomipramine enhances the excitatory actions of dorsal raphe nucleus stimulation in lateral septal neurons in the rat. *Neuropsychobiology*, 27: 86-90).
- Contreras, C.M., Chacón, L., Márquez, O., Sosa-Aguilar, S., Bernal, B y Rodríguez-Landa, J.F. (1998a). Lateral septal neuronal firing decreases in rats submitted to learned helplessness and forced swim test. *Physiology Behavioural*. (en arbitraje).
- Contreras, C.M., Martínez-Mota, L., y Saavedra, M. (1998b). Desipramine restricts estral cycle oscillations in swimming. *Progress Neuro-Psychopharmacology and Biology Psychiatry*, 226: 1121-1128.
- Corsi, M. (1983). Psicofisiología del sueño. México: Trillas, pp. 69-114.
- Charney, D. S., Henniger, G, R. y Sternberg, D. E. (1983). Alpha-2 adrenergic receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant therapy. *Brit. Journal Psychiatry*, 142: 265-275.
- Chiodo, L. A., y Antelman, S. M. (1980). Repeated tricyclics induce a progressive dopamine autoreceptor subsensitivity independent of daily drug treatment. *Nature*, 287: 451-454.
- Christopher P.S., Tiberi M., Jarvie K. R., Caron M. C. y Fremeau R. T. (1992). Molecular characterization of D1 dopamine receptors. En J. M. Elliott, D.J. Heal y C.H. Marsden (Eds.). *Experimental Approaches to Anxiety and Depression*, Great Britain: John Wiley, p.p. 183-196.
- Cooper, J., Bloom, F. E., Roth, R.H. (1984). *Las Bases Bioquímicas de la Neurofarmacología* (2nd. ed.). México: El Manual Moderno, pp. 89-176.
- Danysz, W., Plaznik, A., Kostowski, W., Malatynska, E., Járbc, T. U., Hiltunen, A. J., y Archer, T. (1988). Comparison of desipramine, amitriptyline, zimeldine and alaproclate in six animal models used to investigate antidepressant drugs. *Pharmacology and Toxicology*, 62: 42-50.

- De Montis G.M., Devoto P., Gessa G. L., Meloni D., Porcella A., Saba P., Serra G. y Tagliamonte A. (1990). Central dopaminergic transmission is selectively increased in the limbic system of rats chronically exposed to antidepressants. *European Journal of Pharmacology*, 180: 31-35.
- Detke, M. J., Rickels, M. y Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology (Berlin)*, 121 (1): 66-72.
- Detke, M., y Lucki, I. (1996). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behavioural Brain Research*, 73: 43-46.
- Deutch, A. Y., y Cameron, D. S. (1992). Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*, 46 (1): 49-56.
- De Groot, J. y Chusid, J. (1989). *Neuroanatomía correlativa* (8va. ed.). México: El Manual Moderno, pp.291-303.
- De Pablo, J. M., Parra, A., Segovia, S., y Guillemón, A. (1989). Learned immobility explains the behavior of rats in the forced swimming test. *Physiology and Behavioral*, 46: 229-237.
- Diaz, J. L. (1988). ¿Cómo actúan los fármacos antidepressivos? *Salud Mental*, 11(1): 63-75.
- Di Chiara, G. (1995). Psychobiology of the role of dopamine in drug-abuse and addiction. *Neuroscience research communications*, 17(2): 133-143.
- Dziedzicka-Wasylewska y Rogoz, R. (1995). The effect of prolonged treatment with imipramine and electroconvulsive shock on the levels of endogenous enkephalins in the nucleus accumbens and the ventral tegmentum of the rat. *Journal of neural transmission*, 102: 221-228.
- Eber D., Feistel H., Loew T. y Pirner A. (1996). Dopamine and depression-Striatal dopamine D2 receptor SPECT before and after antidepressant therapy. *Psychopharmacology* 126: 91-94.
- Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R.M. Boix, F. y Tobeña, A. (1990). PicROTOXIN changes the effects of imipramine and desipramine in rats in the forced swimming test. *European Journal of Pharmacology*, 181: 35-41.
- Fibiger H. C., Phillips A. G. (1981). Increased intracranial self-stimulation in rats after long-term administration of desipramine. *Science* 214: 683-685.
- Fibiger H. C., y Phillips A.G. (1988). Mesocorticolimbic Dopamine Systems and Reward. En P. W. Kaliver, Nemeroff C. B. (Eds.). *The Mesocorticolimbic Dopamine System*. United States of America: Annals of the New York Academic of Sciences, 537, pp. 206-215.
- Fink, S. y Smith, G. P. (1980). Mesolimbocortical dopamine terminal fields are necessary for normal locomotor and investigatory exploration in rats. *Brain Research*, 20: 359-384.
- Florijn, W.J., y Vaersteege, D.H. (1989). ACTH- (-24) enhances the electrically stimulated release of [3H] dopamine from rat septal slices via a dopamine D2 receptor-independent mechanism. *Brain Research*, 494: 247-254.
- Galicia O. R., y Brailowsky, S. (1996). El cuerpo estriado: más allá de las funciones motoras. *Ciencia*, 47 (3): 282-289.
- Gambarana, C., Ghiglieri, O., Tagliamonte, A., D'Alessandro, N., y De Montis, M. G. (1995). Crucial Role of D1 Dopamine Receptors in Mediating the Antidepressant effect of imipramine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 50 (2): 147-151.
- Grauer, E., y Thomas, E. (1982). Conditioned suppression of medial forebrain bundle and septal intracranial self-stimulation in the rat: evidence for a fear-relief mechanism of the septum. *Journal of comparative and Physiological Psychology*, 90 (1): 61-70.
- Groenewegen, H. J., Berendse, H.W., Meredith, G.E., Haber, S.N., Voorn, P., Wolters, J.G. y Lohman, H.M. (1991). Functional Anatomy of the ventral, limbic system-innervated striatum. En P. Willner y J. Scheel-Krüger (eds.). *The Mesolimbic-Dopamine System from Motivation to Action*. United States American: John Wiley & Sons Ltd, pp. 19-59.
- Heimer, L. Zahm, D.S., Churchill, L., Kalivas, P.W. y Wohlmann, C. (1991). Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience*, 41 (1): 89-125.

- Heimer L., Zahm, D. S., y Alheid, G.F. (1995). Basal Ganglia. En *the rat nervous system*, 2nd ed, Paxinos G. United States of American: Academic Press, pp. 579-628.
- Holahan, M. R., Kalin, N. H., y Kelley, A. E. (1997). Microinfusion of corticotropin-releasing factor into the nucleus accumbens shell results in increased behavioral arousal and oral motor activity. *Psychopharmacology*, 130: 189-196.
- Howell, L.L., Czoty, P. y Byrd, L. D. (1997). Pharmacological interactions between serotonin and dopamine on behavior in the squirrel monkey. *Psychopharmacology* 131: 40-48.
- Huang, Y. H. (1979). Net effect of acute administration of desipramine on the locus coeruleus-hippocampal system. *Life Science*, 25: 739-746.
- Jakab, R. L., y Leranath, C. (1990). Catecholaminergic, GABAergic, and Hippocamposeptal innervation of GABAergic somatospiny neurons in the rat lateral septal area. *The Journal of comparative neurology*, 302: 305-321.
- Jakab, R.L., y Leranath, C. (1995). Septum. En G. Paxinos (ed.). *The rat nervous system*. United States of American: Academic Press, pp. 593-596.
- Joëls, M., y Urban, J.A. (1984). Amino acid neurotransmission between fimbria-fornix fibers and neurons in the lateral septum of the rat: a microiontophoretic study. *Experimental Neurology*, 84: 126-139.
- Jonsson, G. (1983). Chemical lesioning techniques: Monoamine neurotoxins. En Bjöklund A y Hokfelt, T (eds.). *Handbook of chemical Neuroanatomy*. Elsevier Science Publishers, 1: 463-507.
- Johnson, C. E., y Uhlenhuth, E. H. (1980). Drug preference and mood in humans: d-amphetamine. *Psychopharmacology*, 71: 274-279.
- Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessell T. M. (1997). *Neurociencia y Conducta*. España: Prentice-Hall Hispanoamericana, p.p. 667-670.
- Kapur, S. y Mann, J. (1992). Role of the dopaminergic system in depression. *Biology Psychiatry*, 32: 1-17.
- Kelley, A. E, Cador, M., y Stinus, L. (1989). Exploration and its measurement a Psychopharmacological perspective. En A. A. Boulton, G. B. Baker y A. J. Greenshawe (eds.). *Neuromethods en Psychopharmacology*. United States OF America: The Human Press, 1989, 95-144.
- Koob, G. F., y Swerdlow, N. R. (1988). The Funcional Output of the Mesolimbic Dopamine System. En En P. W. Kaliver y C. B. Nemeroff (Eds.). *United States of America: Annals of the New York Academic of Sciencies*, 537, pp. 216-227.
- Kostrzewa, R. M. (1993). Neurotoxins that affect central and peripheral catecholamine neurons. En A.A. Boulton, G.B. Baker y A.V. Jourio (eds.). *Neuromethods* 25. *Neurotropic Factors*. United States of America: The Humana Press, pp. 1-48.
- Kubos , K. L., Timothy H. M. y Robinson, R. G. (1987). Differential and asymmetrical behavioral effects of electrolytic or 6-Hydroxydopamine lesions in the nucleus accumbens. *Brain Research*, 401: 147-151.
- Ichikawa, J., y Meltzer, H.Y. (1995). Effect of antidepressants on striatal and accumbens extracellular dopamine levels. *European Journal Pharmacology*, 281 (3): 255-261.
- Lindvall, O. (1975). Mesencephalic dopaminergic afferents to the lateral septal nucleus of the rat. *Brain Research*, 81: 89-95.
- Lindvall, O., y Bjöklund, A. (1983). The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain. *Acta Physiology Scand. (Suppl.)*, 412: 171-183.
- López-Antúnez, (1993). *Anatomía Funcional del Sistema Nervioso*. México: Limusa, pp. 525-557.
- Lucki, I., Singh, A., y Kreiss, D. (1994). Antidepressant-Like Behavioral effects of serotonin receptor agonists. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 18 (1): 85-95.
- Maidment, N. T., y Villafranca, N. P. (1997). Persistence of the releasable pool of CCK in the rat nucleus accumbens and caudate-putamen following lesions of the midbrain. *Brain Research*, 747 (2): 290-296.

- Marván, M.L., Guzman-Sáenz, M.A., Barradas, J. A. y Contreras, C.M. (1992). Septal neurons related with hippocampus increase their firing rate after long-term clomipramine. *Bol. Estud. Méd. Biol. Méx.*, 40: 15-20.
- Menard, J., y Treit, D. (1996). Lateral and medial septal lesions reduce anxiety in the plus-maze and probeburin tests. *Physiology and Behavior*, 60 (3): 845-853.
- Meredith, G. E., Agolia, R., Arts, M.P., Groenewegen, H. J. y Zahm, D.S. (1992). Morphological differences between projection neurons of the core and shell in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience*, 50 (1): 149-162.
- McCarter, B.D., y Kokkinidis, L. (1988). The effects of long-term administration and antidepressant drugs on intracranial self-stimulation responding in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 31: 243-247.
- Mogenson, G. J., Yang, C. R., y Yim, C. Y. (1988). Influence of Dopamine on Limbic Input to the Nucleus Accumbens. En P. W. Kaliver y C. B. Nemeroff (Eds.). *The Mesocorticolimbic Dopamine System. United States of America: Annals of the New York Academic of Sciences*, 537, pp. 86-100.
- Mogenson, G.J., y Yim, C. C. (1991). Neuromodulatory functions of the mesolimbic dopamine system: electrophysiological and behavioural studies. En P. Willner y J. Scheel-Krüger (Eds.). *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action. England: John Wiley & Sons Ltd*, pp. 105-130.
- Mogenson, G. J. y Yang, C.R. (1991). The contribution of basal forebrain to limbic-motor integration and the mediation of motivation to action. *Advances Experimental Medicine Biology*, 295: 267-290.
- Molina, M., Diaz-Meza, J.L., Saavedra, M., Ortiz, M. y Contreras, C. M. (1996). Raphe-septal neurons changes in sensitivity to desipramine following an early septal lesion in the rat. *Progress Neuro-Psychopharmacology and Biology Psychiatry*, 20: 1427-1434.
- Montgomery, S. A. (1997). Is there a role for a pure noradrenergic drug in the treatment of depression? *European Neuropsychopharmacology*, 7 (1), pp. 53-59.
- Müller, E.E., y Nisticò, G. (1989). *Brain Messengers and the pituitary. United States of America: Academic Press*, pp. 35.
- Nieto A., Mexicano, G., Cappello, S., Contreras, C. M. y Nieto, O. (1989). Projections of the Nucleus Accumbens in the cat. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 43 (1): 2-8.
- Nurse, B., Russell, V. A., y Taljaard, J. F. (1985). Effect of Chronic Desipramine treatment on adrenoceptor modulation of [³H] Dopamine release from rat nucleus accumbens slices. *Brain Research*, 334: 235-242.
- Nyback, H. G., Walter, J. R., Aghajanian, G. K. (1975). Tricyclic antidepressant: effects on the firing rate of brain noradrenergic. *European Journal Pharmacology*, 32: 301-312.
- Olds, J., y Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal Comparative Physiology Psychology* 47: 419-427.
- Paxinos, G. y Watson, C. H. (1982). *The rat Brain. In stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.*
- Pearlstein, T. (1995). Hormones and Depression: What are the facts about premenstrual syndrome, menopause, and hormone replacement therapy? *Am J Obstetr Gynecol*, 173: 646-653.
- Pichot, P. (1994). *DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4 ed). Washington: American Psychiatric Association*, pp. 345-359.
- Płaznik, A., Stefa, A., y Kostowski, W. (1990). GABAergic mechanisms in the nucleus accumbens septi regulating rat motor activity: the effect of chronic treatment with desipramine. *Pharmacology Biochemistry Behavioral*, 36 (3): 501-506.
- Pontieri, F. E., Tanda, G., y Di Chiara, G. (1995). Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the shell as compared with the core of the rat nucleus accumbens. *Pharmacology*, 92: 12304-12308.
- Porsolt, R. D., Pichon, M. L., y Jalfre, M. (1977). Depression: a new model sensitive to the antidepressant treatment. *Nature* 266: 730-732.

- Porsolt, R.D., Lenégre, A., y McArthur, R.A. (1991). Pharmacological Models of depression. En B. Oliver, J. Mos y J.L. Slangen (eds.). *Animal Models in Psychopharmacology. Advances in Pharmacological Sciences*. Germany: Birkhäuser Verlag Basel, pp. 137-159.
- Reddy, L. P., Khanna S., Subhash, M. N. y Channabasavanna, S. M. (1992). CSF amine metabolites in depression. *Biology Psychiatry*, 31: 112-118.
- Richardson, J.S. (1991). Animal models of depression reflect changing views on the essence and etiology of depressive disorders in humans. *Progress Neuro-Psychopharmacology Biology Psychiatric*, 15: 199-204.
- Rosenzweig, y Leiman, W. (1992). *Psicología fisiológica*. España: McGraw-Hill, pp. 95-235.
- Rossetti, Z. L., Lai M., Hmaidan Y. y Gessa G. L. (1993). Depletion of mesolimbic dopamine during behavioral despair: partial reversal by chronic imipramine. *European Journal of Pharmacology*, 242: 313-315.
- Salomone, J.D., Cousins, M.S., McCullough, L. D., Carriero, D. L., y Berkowitz, R, L. (1994). Nucleus Accumbens dopamine release increases during instrumental lever pressing for food but not free food consumption. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49 (1): 25-31.
- Saavedra, V. M. (1992). Efecto de la aplicación microiontoforética de un antidepresivo sobre las neuronas septales relacionadas con el hipocampo. Tesis de Licenciatura, Universidad Veracruzana.
- Scheel-Krüger, J., y Willner, P. (1991). The Mesolimbic System: Principles of operation. En P. Willner y J. Scheel-Krüger (Eds.). *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. England: John Wiley & Sons Ltd, pp. 559-597.
- Seligman, ME. y Maier, S. F. (1967). Failure to escape traumatic shock. *Journal Experimental Psychiatry*, 122: 1-9.
- Serra, G., Collu M., D'Aquila P. S., De Montis, G. M. y Gessa, G. L. (1990). Possible role of dopamine D1 receptor in the behavioural supersensitivity to dopamine agonists induced by chronic treatment with antidepressants. *Brain Research*, 527: 234-243.
- Skinner, J. E. (1983). *Neurociencias* (ed. rev.). México: Trillas, pp. 37-54.
- Spyrakí, C. y Fibiger, H.C. (1981). Behavioral evidence for supersensitivity of postsynaptic dopamine receptors in the mesolimbic system after chronic administration of desipramine. *European Journal of Pharmacology*, 74: 95-206.
- Staiger, J.F. y Nümberger, F. (1991). The efferent connections of the lateral septal nucleus in the guinea pig: intrinsic connectivity of the septum and projections to other telencephalic areas. *Cell and Tissue Research*, 264: 415-426.
- Starkstein, S.E, Moran, T.H., Bowersox, J.A., y Robinson, R.G. (1988). Behavioral abnormalities induced by frontal cortical and nucleus accumbens lesions. *Brain Research*, 473: 74- 80.
- Stratford, T., y Wirtshafter, D. (1990). Ascending dopaminergic projections from the dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Research* 511: 173-176.
- Swanson, L.W., y Mogenson, G. J. (1981). Neural mechanisms for the functional coupling of autonomic, endocrine and somatomotor responses in adaptative behaviour. *Brain Research Review*, 3: 1-34.
- Taghzouti K., Simon, H., Louilot, A., Hermin, J. y LeMoal, P. (1985). Behavioral study after local injection of 6-Hydroxydopamine into the nucleus accumbens in the rat. *Brain Research* 344: 9-20.
- Thomas, E., Yadin, E., y Strickland, C. E. (1991). Septal unit activity during classical conditioning: a regional comparison. *Brain Research*, 547: 303-308.
- Treit, D., Pesold, C., y Rotzinger, S. (1993). Dissociating the anti-fear effects of septal and amigdaloid lesions using two pharmacologically validated models of rat anxiety. *Behavioral Neurosciences* 107: 770-785.
- Unterwald, E.M., Tempel, A., Koob, G.F. y Zukin, R.S. (1989). Characterization of opioid receptors in rat nucleus accumbens following mesolimbic dopaminergic lesions. *Brain Research* 505: 11-118.
- Uriarte, V. (1988). *Neuro Psicofarmacología* (3ed.). México: Trillas, pp. 11-19.
- Uriarte, V. (1992). *Psicopatología Básica Moderna*. México: Sianex, pp. 96-105.

- Voom, P., Gerfen, C. R., y Groenewegen, H.J. (1989). Compartmental organization of the ventral striatum of the rat: immunohistochemical distribution of enkephalin, substance P, dopamine, and Calcium-binding protein. *The Journal of comparative neurology* 289:189-201.
- White, F. J. (1991). Neurotransmission in the Mesoaccumbens dopamine system. En P. Willner y J. Scheel-Krüger (Eds.). *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. England: John Wiley & Sons Ltd, pp. 61-103.
- Wielands, S., y Lucki, I. (1990). Antidepressant-like activity of 5-HT1A agonist measured with the forced swim test. *Psychopharmacology*, 101: 497-504.
- Willner P., Muscat R., Papp M. y Sampson D. (1991). Dopamine, Depression and Anti-Depressant Drugs. En P. Willner y J. Scheel-Krüger (Eds.). *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. England: John Wiley & Sons Ltd, pp. 387-409.
- Willner, P., Muscat, R y Papp, M. (1992). Chronic Mild Stress-Induced Anhedonia: A Realistic Animal Model of Depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16: 525-534.
- Wilson, C., Nomikos, G.G., Collu, M. y Fibiger, H. C. (1995). Dopaminergic correlates of motivated behavior: importance of drive. *Journal Neuroscience*, 15 (7): 5169-5178.
- Winn, P., y Robbins, T. W. (1985). Comparative effects of infusions of 6-Hydroxydopamine into nucleus accumbens and anterolateral hypothalamus induced by 6-Hydroxydopamine on the response to dopamine agonists, body weight, locomotor activity and measures of exploration in the rat. *Neuropharmacology*, 24 (1): 25-31.
- Wise , R. A., y Rompre, P.P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual Reviews Psychology*, 40: 191-225.
- Wolterink, G., Zanten, E. V., Kamsteeg, H., Radhakishun F. S. y Van Ree, J. M. (1990). Functional recovery after destruction of dopamine systems in the nucleus accumbens of rats. I. Behavioral and biochemical studies. *Brain Research*, 507: 92-100.
- Yadin, E., Thomas, E. , Grishkat, H. L. y Strickland, C.E. (1993). The role of the lateral septum in anxiolysis. *Physiology and Behavior*, 53: 1077-1083.
- Yan, Q. S., Reuth, M. E., Jobe P.C., Dailey, J.W. (1996). Focal ethanol elevates extracellular dopamine and serotonin concentrations in the rat ventral tegmental area. *European Journal of Pharmacology*, 301: 49-57.
- Yim, C. Y., y Mogenson, G. J. (1988). Neuromodulatory action of dopamine in the nucleus accumbens: an in vivo intracellular study. *Neuroscience*, 26 (2): 403-415.
- Zacharko, R., y Anisman, H. (1991). Stressor-Provoked alterations of Intracranial Self-Stimulation in the Mesocorticolimbic System: as Animal Model of Depression. En P. Willner y J. Scheel-Kroger (eds.). *The Mesolimbic-Dopamine System from Motivation to Action*. United States American: John Wiley, pp. 411-442.
- Zahm, D.S., y Brog, J.S. (1992). On the significance of subterritories in the accumbens part of the rat ventral striatum. *Neuroscience*, 50 (4): 751-767.