

# NEUROTRANSMISORES DEL SISTEMA LÍMBICO. AMÍGDALA.

## SEGUNDA PARTE

Eduardo Castro-Sierra<sup>1</sup>, Fernando Chico Ponce de León<sup>2</sup>, Alison Portugal Rivera<sup>3</sup>

### SUMMARY

Neurotransmitters of the amygdala in the limbic system include monoamines (noradrenaline [NA]) acetylcholine (ACh), corticoids and histamine.

Drugs infused into the amygdala may modulate consolidation in memory of inhibition of training directed to avoid stressful situations. Administration of antagonists of  $\beta$  NA receptors to the amygdala will affect retention in memory for a whole day when given immediately after training, but will have no effect when given six hours after training a test animal. Intra-amygdalar infusions of NA which may be accompanied by antagonists of those receptors will attenuate the memory disturbance. It is worth mentioning that later studies have been able to show that NA will produce an increment of memory consolidation, which will depend on the time as well as on the dose of application, when the drug is infused to the amygdala shortly after inhibition of training directed to avoid stressful situations.

The amygdala, the neocortex and the hippocampus are target regions of the frontal basal cholinergic brain system, which has different effects on cognitive functions, such as memory and learning. Any neurotransmitter with phosphorylating or dephosphorylating activity may regulate the sensitive state of ACh, as well as the functional properties of amygdalar neurons. It is possible, then, that modulation mechanisms may exist between learning and recall states in the amygdala, the neocortex and the hippocampus, which could be controlled by muscarinic acetylcholinergic receptors.

Through pre-synaptic receptors of histamine 3 (H3) and a currently unknown mechanism, histamine will decrease or increase excitatory synaptic transmission in BLA. Such histaminergic modulation of neuronal activity will play an important role in fear-related physiological and patho-physiological processes, learning and memory of emotion, and affective disturbances.

**Key words:** Limbic system, neurotransmitters, noradrenaline, acetylcholine, corticoids, histamine.

### RESUMEN

Los neurotransmisores de la amígdala en el sistema límbico comprenden, entre otros, a las monoaminas (noradrenalina [NA]), la acetilcolina (ACh), los corticoides y la histamina.

Ciertas drogas infundidas a la amígdala podrían modular la consolidación en la memoria de la inhibición del entrenamiento dirigido a evitar situaciones de estrés. La administración de antagonistas de los receptores de la  $\beta$  NA en la amígdala afecta la retención en la memoria por un lapso de un día cuando se administra inmediatamente después del entrenamiento, pero no surte ningún efecto cuando se administra a las seis horas. Infusiones intraamigdalinas de NA acompañadas de antagonistas de aquellos receptores atenuarán el trastorno mnemónico. De manera importante, se ha podido determinar que la NA produce un incremento de la consolidación de la memoria, que depende tanto del tiempo como de la dosis de aplicación cuando el fármaco se infunde a la amígdala inmediatamente después de la inhibición de este tipo de entrenamiento.

La amígdala, la neocorteza y el hipocampo son regiones meta del sistema cerebral frontal basal colinérgico, que se relaciona estrechamente con diversas funciones del aprendizaje y la memoria. Cualquier neurotransmisor con actividad fosforiladora o desfosforiladora podrá regular el estado de sensibilidad a la ACh, así como las propiedades funcionales de las neuronas amigdalinas. Es posible, entonces, que exista una modulación entre los estados de aprendizaje y de recuerdo de lo aprendido en la amígdala, la neocorteza y el hipocampo que esté regida por receptores muscarínicos acetilcolinérgicos.

Por medio de receptores presinápticos de la histamina 3 (H3) y un mecanismo por el momento aún desconocido, la histamina disminuye o aumenta la transmisión sináptica excitadora en el BLA. Tal modulación histaminérgica de la actividad neuronal cumple un papel importante en los procesos fisiológicos y patofisiológicos del miedo, el aprendizaje y la memoria de la emoción y los trastornos afectivos.

**Palabras clave:** Sistema límbico, neurotransmisores, noradrenalina, acetilcolina, corticoides, histamina.

### NEUROTRANSMISORES

Entre los principales neurotransmisores que hay en el nivel amigdalino se encuentran las monoaminas, como la noradrenalina (NA, excitadora), la acetilcolina (ACh, excitadora), los corticoides y la histamina.

<sup>1</sup>Laboratorio de Psicoacústica y Fisiología Auditiva. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Marquez 162, col. Doctores, deleg. Cuauhtemoc, 06720 México DF.

<sup>2</sup>Laboratorio de Neuromorfología, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Departamento de Neurocirugía, Hospital Infantil de México Federico Gómez

<sup>3</sup>Subdirección de Enseñanza, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

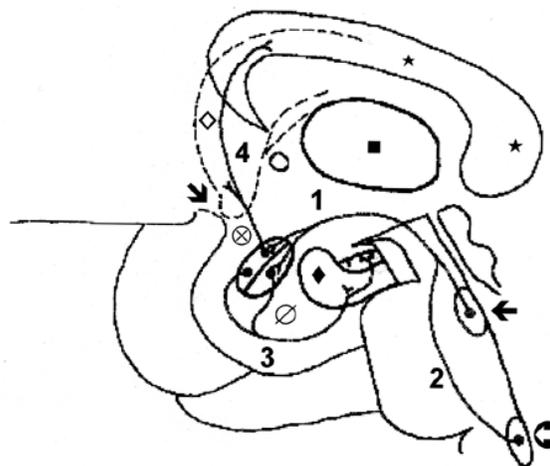
## Noradrenalina

La NA es una catecolamina que se libera de las neuronas noradrenérgicas, principalmente del *locus coeruleus*, y que controla la atención y la impulsividad. Su meta es el sistema nervioso autónomo simpático.

Gallagher y cols. (3, 4) fueron los primeros en consignar que drogas infundidas a la amígdala modulaban la consolidación en la memoria de la inhibición del entrenamiento dirigido a evitar situaciones de estrés. Estos investigadores observaron que la administración de antagonistas de los receptores de la  $\beta$  adrenalina a la amígdala afectaba la retención en la memoria por un lapso de 24 horas cuando se administraba inmediatamente después del entrenamiento, pero que no surtía ningún efecto cuando se administraba a las seis horas de entrenar a un animal de prueba. Infusiones intraamigdalinas de NA acompañadas de antagonistas de aquellos receptores atenuaban el trastorno mnemónico. De manera importante, en estudios posteriores se ha podido determinar que la NA produce un incremento de la consolidación de la memoria, el cual depende tanto del tiempo como de la dosis de aplicación cuando el fármaco se infunde a la amígdala inmediatamente después de la inhibición del entrenamiento dirigido a evitar situaciones de estrés (5, 11).

Más recientemente, se ha podido observar que infusiones periféricas de NA posteriores al entrenamiento, así como la administración periférica o intraamigdalina de drogas que afecten tanto los sistemas receptores metabotrópicos del GABA<sub>B</sub>, opioides o glucocorticoides, como a los receptores muscarínicos de la ACh en la amígdala tendrán influencias sobre la consolidación de la memoria que dependerán del tiempo y la dosis (7, 13). Estos efectos, con la excepción de aquéllos sobre la ACh, implican una modulación de la activación de la NA dentro de la amígdala. El BLA es crucial en la mediación de dichas influencias neuromoduladoras sobre tal consolidación (Fig. 1) (7). Las infusiones de drogas administradas selectivamente en el CE adyacente no ejercen el mismo efecto. Además, lesiones selectivas del BLA (pero no del CE) bloquean los efectos moduladores de las drogas y las hormonas administradas periféricamente (11).

Además de estos efectos, las lesiones de la estría terminal (ST), que conecta el CE con el *nucleus accumbens* y el estriado dorsal, bloquean los efectos de la estimulación eléctrica de la amígdala sobre la memoria de inhibición del entrenamiento dirigido a evitar una situación de estrés (10). Las lesiones de la ST también bloquean los efectos que incrementan la memoria y que son producidos por la NA infundida a la amígdala después del entrenamiento (10), así como los efectos moduladores de la memoria producidos por la NA, y aquéllos producidos por drogas que afectan a



**Fig. 1.** Amígdala y neurotransmisores noradrenérgicos (NA<sup>+</sup>). Conexiones:

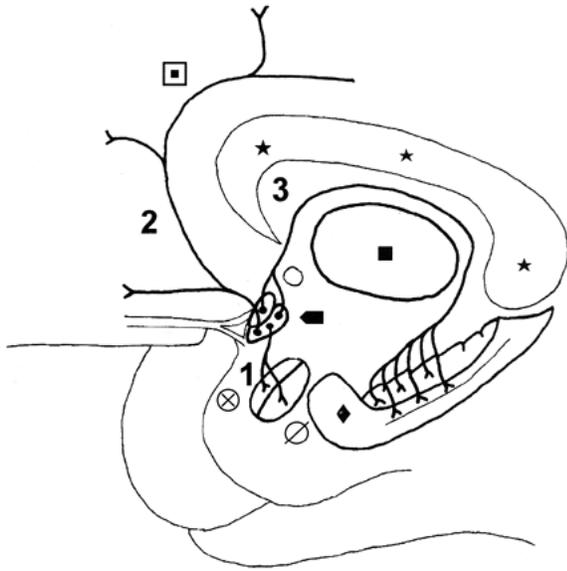
1. Del *locus coeruleus* al núcleo central y complejo basolateral de la amígdala.
2. Del núcleo del haz solitario a los mismos objetivos.
3. Del núcleo central y complejo basolateral amigdalino al hipocampo.
4. Del núcleo central amigdalino al *nucleus accumbens septi* y al estriado dorsal.

los sistemas opioides y glucocorticoides del GABA y muscarínicos de la ACh (Fig. 1) (13).

## Acetilcolina

La ACh fue el primer neurotransmisor reconocido. Se libera de distintos núcleos cerebrales, así como de neuronas preganglionares y posganglionares del Sistema Nervioso parasimpático y neuronas preganglionares del Sistema Nervioso simpático.

Dentro del sistema límbico, la amígdala, el hipocampo y la neocorteza son regiones meta del sistema cerebral frontal basal colinérgico (ACh), que está estrechamente relacionado con funciones cognitivas como el aprendizaje y la memoria (Fig. 2). Al emplear el anticuerpo M35 contra el receptor acetilcolinérgico muscarínico (mAChR), se puede observar que el primero es sensible y capaz de detectar alteraciones de la condición fisiológica de los receptores muscarínicos en el sistema límbico (14). Por lo tanto, este anticuerpo es un excelente localizador de alteraciones de la sensibilidad celular a la ACh en la amígdala. La reactividad a los receptores, o inmunorreactividad, del M35 se verá afectada tanto por la ACh como por diferentes sustancias que cambien el estado de fosforilación del mAChR. De aquí que cualquier neurotransmisor con actividad fosforiladora o desfosforiladora (especialmente el GLU) pueda regular la inmunorreactividad del M35 y el estado de sensibilidad a la ACh, así como las propiedades funcionales de las neuronas amigdalinas. Es posible, entonces, que exista una modulación entre los estados del



**Fig. 2.** Amígdala y neurotransmisores colinérgicos (ACh+). Conexiones:  
 1. Del núcleo basal de Meynert al núcleo central y complejo basolateral amigdalinos.  
 2. Del núcleo basal de Meynert a la neocórtex.  
 3. Del núcleo de la bandeleta diagonal y basal de Meynert, por hipocampo precomisural, al núcleo dentado y cuerno de Amón ipsolaterales.

aprendizaje y del recuerdo de lo aprendido en la amígdala, la neocórtex y el hipocampo, que esté regida por receptores muscarínicos y que pueda estudiarse por medio del análisis de la inmunorreactividad.

### Corticoesteroides y proteínas mitogénicas

Los corticoesteroides se producen en la médula suprarrenal. Los de tipo glucocorticoide son antiinflamatorios, inmunosupresores y moduladores de los sustratos corporales.

El estrés es un factor importante que influye en la plasticidad sináptica. Dicha plasticidad está íntima y directamente relacionada con diversos mecanismos de la memoria en el nivel del hipocampo. La amígdala cumple un papel relevante en la coordinación de las conductas condicionadas por el estrés y en la modulación de la consolidación eventual de la memoria. Por lo tanto, mediará los efectos del estrés sobre un mecanismo de plasticidad en el nivel sináptico entre la amígdala y el hipocampo, como es la potenciación de largo plazo (LTP, o *long-term potentiation*), dada por un séquito de estimulaciones en una frecuencia elevada en la amígdala con efecto sobre el hipocampo. Dicha potenciación modificará la actividad neurotransmisora en este nivel sináptico.

Se ha observado que una lesión electrolítica de la amígdala bloquea cualquier efecto adverso fisiológico o conductual del estrés producido por una inhibición o por la aplicación de un choque eléctrico a la cola de

un animal, sin que esto impida un aumento de los corticoesteroides al presentarse el estrés (9). En cortes *in vitro* del hipocampo de animales estresados se ha observado una alteración de la LTP. Asimismo la LTP es normal en cortes provenientes de animales que, además de estar estresados, hayan recibido lesiones amigdalinas. Estos animales no conseguirán llegar a una plataforma oculta en una piscina, tarea que depende de un hipocampo intacto. Dicha alteración se verá bloqueada en presencia de lesiones amigdalinas. Por lo tanto, la amígdala es, al parecer, necesaria en la expresión del efecto modulador del estrés sobre la LTP y la memoria en el hipocampo.

Una cuestión importante es hasta qué punto es dura la LTP en el LA y, en caso de serlo, si requiere la expresión génica para la síntesis de nuevas proteínas; tales expresión y síntesis son necesarias para la memoria de largo plazo. En un análisis de la vía de señalización molecular de la LTP en los tractos córtico-amigdalino y tálamo-amigdalino, se apreció que un solo séquito de estimulación en una frecuencia elevada inducía una LTP temprana (E-LTP), mientras que cinco séquitos repetidos en la misma frecuencia inducían una LTP tardía (L-LTP), la que depende de la expresión génica para la síntesis de nuevas proteínas (6). En ambas vías, la L-LTP era mediada por la cinasa proteínica A (PKA) y por la cinasa proteínica activada por sustancias mitogénicas (MAPK), enzimas que funcionan en la síntesis de diversas proteínas necesarias en los mecanismos de consolidación de la memoria de largo plazo.

Al aplicarse forskolina, activador de la ciclase adenililica, enzima que interviene en la degradación del monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), con intervención de la PKA y la MAPK, se inducía una L-LTP en ambas vías. Ese mecanismo de plasticidad sináptica era bloqueado por los inhibidores de la síntesis de proteínas. A su vez, la L-LTP se modula por medio de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos. Así, los inhibidores de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos bloquearán la L-LTP, mientras que los agonistas inducirán la L-LTP. En las neuronas del LA, una activación tetanizante repetida, unida a una aplicación de forskolina, estimula la fosforilación de las proteínas enlazadoras del elemento de respuesta del cAMP (CREB), las cuales funcionan en la síntesis de nuevas proteínas. Por lo tanto, la PKA y la MAPK parecen ser críticas en la expresión de la fase persistente de LTP y, con ello, de la memoria, en el LA. Este componente tardío requerirá la síntesis de nuevas proteínas y mRNA.

### Histamina

La histamina es una amina biogénica involucrada en las respuestas inmunes locales, la fisiología del tracto digestivo y la neurotransmisión.

Los efectos de la histamina sobre la transmisión excitadora sináptica entre la cápsula externa y el BLA han sido estudiados con registros intracelulares y de campo en la rata (8). La aplicación de un baño de histamina 20 $\mu$ M puede suprimir la excitación postsináptica intracelular en la mayoría de las neuronas del BLA y potenciarla en las restantes, sin que cambien los parámetros electrofisiológicos de la membrana neuronal. Dicha supresión se acompaña de un aumento de la facilitación por pulsos pareados de la excitación, lo que sugiere la existencia de un sitio presináptico de esta acción. Además, el efecto supresor será bloqueado por la tioperamida, antagonista selectivo de la histamina 3 (H3), y simulado por la R- $\alpha$ -metilhistamina, agonista selectivo de la H3, lo cual indica la presencia de un efecto supresor mediado por el receptor presináptico de la H3. La potenciación, por el contrario, no se acompaña de un cambio en la facilitación por pulsos pareados ni tampoco se afecta por la presencia de antagonistas de los receptores de H1, H2 o H3, con lo que se podría pensar en factores postsinápticos adicionales. Por otro lado, la concentración efectiva de otros agonistas en la producción de 50% de la respuesta máxima (EC<sub>50</sub>) de la acción potenciadora de la histamina es normalmente mucho menor que la dada por el efecto supresor del receptor de H3, que se observó en este estudio. Datos de este tipo sugieren un efecto nuevo, de alta afinidad y mediado por mecanismos posiblemente postsinápticos, de la histamina.

En registros extracelulares relacionados con los previamente discutidos (8), se ha visto que la histamina potencia en bajas concentraciones la excitación; sin embargo, en altas concentraciones la suprime, siempre y cuando no estén bloqueados los receptores de H3, en cuyo caso la potenciará también. En conjunto, estos resultados revelan que la histamina, por medio de receptores presinápticos de la H3 y un mecanismo por el momento aún desconocido, disminuye o aumenta la transmisión sináptica excitadora en el BLA. Dada la importancia de las conexiones entre la cápsula externa y el BLA, tal modulación histaminérgica de la actividad neuronal podría cumplir un papel importante en distintos procesos fisiológicos y patofisiológicos del miedo, el aprendizaje y la memoria de la emoción, y los trastornos afectivos.

## CONCLUSIONES

El estado de conciencia (*consciousness*) parece emerger como consecuencia de una serie de procesos neurológicos básicos controlados en un bajo nivel: los sentimientos conscientes a diversos estímulos ambientales

proceden de sus asociaciones con recompensas o castigos preestablecidos (12). Ya que recibe información sensorial externa del tálamo, la amígdala podría ser crítica en estos procesos. Cuando se percibe una expresión facial con miedo a la vez que una voz aterrada, la amígdala establecerá una asociación entre ambas situaciones que en la naturaleza se suelen presentar juntas. Sin embargo, cuando se requiere hacer una asociación entre un accidente de coche y una voz aterrada, la amígdala necesitará información de diferentes áreas neocorticales para realizar una conexión entre situaciones que no se presentan comúnmente juntas (2). Por lo tanto, la amígdala parece funcionar como mediador entre procesos innatos viscerales y procesos cognoscitivos de más alto nivel.

Estudios en humanos han analizado el papel de la amígdala en la modulación de la cognición y la conducta con base en los atributos emocionales y sociales de un estímulo. Así, la amígdala parece participar en la generación del conocimiento de un ambiente social al:

1. ligar el procesamiento perceptual temprano con la modulación de dicha percepción por medio de una realimentación a las cortezas sensorial y asociativa;
2. ligar la percepción de los estímulos con la modulación de la cognición en virtud de sus conexiones con estructuras involucradas en la formulación de decisiones, la memoria y la atención, y
3. ligar la percepción de los estímulos con la respuesta emocional gracias a sus conexiones con el hipotálamo, el tallo cerebral y la materia gris periacueductal (1). Quizás, la amígdala asocie la percepción de un estímulo (*v. gr.*, la representación visual perceptual de una cara) con su significado emocional y social (representación que depende de la interacción de diversas estructuras encefálicas). Una vez que se hubiera establecido esta representación, la amígdala podría poner en marcha un mecanismo de memoria asociativa para ligar entre sí representaciones de distintas modalidades. Es posible que algunas de estas representaciones sean innatas y que no requieran una adquisición del conocimiento social. Las asociaciones podrían modular también otros aspectos cognoscitivos que contribuyan a los juicios y las atribuciones sociales, tal vez aquellos que dependan de la deliberación, tomen tiempo en realizarse y se evalúen verbalmente. Finalmente, podría existir una reexpresión de un segmento de las representaciones que constituyen las contingencias sociales y emocionales asociadas inicialmente con los estímulos sensoriales adquiridos o innatos (1). De este modo, la función primaria de la amígdala habría sido un procesamiento general de las motivaciones, que en los humanos hubiera evolucionado a un procesamiento

más específico de los aspectos sociales de la información.

### Neurotransmisores amigdalinos

Neurotransmisor	Origen	Meta	Función
NA	BLA/CE	Hipocampo	Excitador
NA	CE	<i>N. accumbens</i>	Excitador
ACh	N. basal de Meynert	BLA/CE	Excitador
Corticoides	LA	Hipocampo	Excitador
Histamina	Cápsula externa	BLA	Excitador

### REFERENCIAS

- ADOLPHS R: Is the human amygdala specialized for processing social information? *Ann NY Ac Sci*, 985:326-340, 2003.
- DE GELDER B, POURTOIS G, WEISKRANTZ L: Fear recognition in the voice is modulated by unconsciously recognized facial expressions but not by unconsciously recognized affective pictures. *PNAS USA*, 99:4121-4126, 2002.
- GALLAGHER M y cols.: Memory formation: evidence for a specific neurochemical system in the amygdala. *Science*, 198:423-425, 1977.
- GALLAGHER M y cols.: A neuropharmacology of amygdaloid systems which contribute to learning and memory. En: Ben-Ari Y (ed). *The Amygdaloid Complex*. Elsevier, 343-354, Nueva York, 1981.
- HATFIELD T, MCGAUGH JL: Norepinephrine infused into the basolateral amygdala posttraining enhances retention in a spatial water maze task. *Neurobiol Learn Mem*, 71:232-239, 1999.
- HUANG YY, MARTIN KC, KANDEL ER: Both protein kinase A and mitogen-activated protein kinase are required in the amygdala for the macromolecular synthesis-dependent late phase of LTP. *J Neurosci*, 20:6317-6325, 2000.
- IZQUIERDO I y cols.: Neurotransmitter receptors involved in memory processing by the amygdala, medial septum and hippocampus of rats. *Behav Neurol Biol*, 58:16-25, 1992.
- JIANG X, CHEN A, LI H: Histaminergic modulation of excitatory synaptic transmission in the rat basolateral amygdala. *Neurosci*, 131:691-703, 2005.
- KIM JJ, LEE HJ, HAN J-S, PACKARD MG: Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal LTP and learning. *J Neurosci*, 21:5222-5228, 2001.
- LIANG KC, MCGAUGH JL: Lesions of the stria terminalis attenuate the amnesic effect of amygdaloid stimulation on avoidance responses. *Brain Res*, 274:309-318, 1983.
- MCGAUGH JL, ROOZENDAAL B: Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr Opin Neurobiol*, 12:205-210, 2002.
- RESSLER N: Rewards and punishments, goal-directed behavior and consciousness. *Neurosci Biobehav Rev*, 28:127-139, 2003.
- ROOZENDAAL B y cols.: Basolateral amygdala-nucleus interactions in mediating glucocorticoid effects on memory consolidation. *J Neurosci*, 21:2518-2525, 2001.
- VAN DER ZEE EA, LUITEN PGM: Muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus, neocortex and amygdala: a review of immunocytochemical localization in relation to learning and memory. *Progr Neurobiol*, 58:409-471, 1999.

### Simbología general de las figuras

✦	Amígdala: complejo amigdalino
⊗	Basolateral
⊗	Central, del complejo corticomedial
⊕	Corticomedial
*	Bandeleta óptica
▲	Colículos
>	Comisura blanca anterior
♣	Corteza auditiva, giros de Heschl
▣	Corteza cingular
▼	Corteza frontal
●	Corteza temporal
*	Cuerpo caloso
◇	Cuerpo estriado dorsal
◆	Hipocampo retrocomisural
⊕	Hipotálamo
←	Locus coeruleus
●	Meynert, complejo nuclear y núcleo de la bandeleta diagonal
♣	Núcleo accumbens septi
⊙	Núcleo del haz solitario
■	Tálamo