

Relaciones entre la amígdala y el hipocampo determinadas por medio de posdescargas *

J. M.^{*} Delgado-García** y D. Mir

Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina
Sevilla

(Recibido el 22 de julio de 1974)

J. M.^{*} DELGADO-GARCIA and D. MIR. *Relationships Between Amygdala and Hippocampus Determined by After-discharges*. Rev. esp. Fisiol., 30, 261-268. 1974.

Electrical stimulation of the amygdala and the hippocampus has been performed in 35 cats. The following results has been obtained: *a*) thresholds to produce electrical after-discharges in the amygdaloid nuclei and in the different areas of the hippocampus; *b*) frequency, duration, amplitude and morphology of the after-discharges, showing the specific pattern of each structure; *c*) the amygdaloid nuclei propagated their own patterns of after-discharges to the hippocampus, while the hippocampus dorsalis and the hippocampus posterioris did not propagate their specific patterns to the amygdala; and *d*) according to our results an inhibitory role of the amygdala centralis on the hippocampal after-discharges has been proposed.

Se conocen bien en la actualidad las diferencias funcionales existentes entre la amígdala y el hipocampo (8, 9) y más específicamente entre los distintos núcleos de la amígdala (14) y entre las distintas zonas del hipocampo (6); sin embargo, sólo existen datos parciales acerca de las peculiaridades electrofisiológicas de las citadas estructuras, así como del grado de conexión existente entre las mismas (2, 6).

Se ha señalado (10, 12) que es posible

utilizar las posdescargas (PDs) producidas por estimulación eléctrica cerebral como medio de estudio de las conexiones funcionales existentes entre distintas áreas cerebrales. Con arreglo a ello, nuestro propósito ha sido: *a*) determinar los umbrales y analizar las características de las PDs producidas por estimulación eléctrica de los núcleos amigdalinos y del hipocampo, y *b*) utilizar los resultados obtenidos como medio de análisis de las relaciones funcionales entre ambas estructuras.

Material y métodos

Se utilizaron 35 gatos, machos y hembras, de peso entre 2 y 3.6 kg. Se man-

* Trabajo realizado con una ayuda para la formación del personal investigador (Ministerio de Educación y Ciencia).

** Dirección actual: Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma, Madrid - 34.

tuvieron bajo anestesia durante toda la experiencia, utilizándose como anestésico tiobarbital (tiopental sódico) a una dosis media de 50 mg/kg.

Se utilizaron electrodos de tipo bipolar concéntrico, fabricados con tubo e hilo de acero inoxidable y recubiertos exteriormente con teflón; en uno de sus extremos fueron desprovistos de aislante en 1 mm tanto el hilo como el tubo, quedando ambas zonas separadas entre sí 1 mm. Las implantaciones se realizaron con la ayuda de un aparato estereotáxico JC.

Para la determinación de las coordenadas estereotáxicas se utilizaron los atlas de JASPER y AJMONE-MARSAN (11) y REINOSO-SUÁREZ (16). Se estimularon puntos situados en las siguientes estructuras: amígdala anterioris (AA), amígdala lateralis (AL), amígdala basalis (AB), amígdala centralis (AC), hipocampo posterioris (HP), hipocampo dorsalis (HD) e hipocampo ventralis (HV).

Los electrodos se deslizaron milímetro a milímetro a lo largo de las zonas cerebrales elegidas a través de guías previamente fijadas a la bóveda craneana del animal. En ningún caso se implantaron más de seis electrodos en un mismo animal, colocándose siempre en estructuras simétricas de ambos hemisferios. También se conectaron otros electrodos en la musculatura de la nuca para detectar la presencia de artefactos musculares en el registro gráfico.

El registro se realizó en un polígrafo Beckman tipo RM de cuatro canales. Como estimulador se utilizó un Grass SD5, controlándose la estimulación de forma continua a través de un osciloscopio Telequipment D52 de dos canales, con la ayuda de un circuito previamente descrito (3).

Como estímulo se utilizaron pulsos negativos con una duración de pulso de 0,5 mseg., una frecuencia de 100 cps y una duración total de la estimulación de 5 seg.; salvo cuando se indique lo contrario, el intervalo entre estimulaciones su-

cesivas fue de 10 min. Para la determinación de los umbrales de cada punto se utilizó una secuencia de estimulación desde 0,05 hasta 1,5 mA, manteniéndose constantes el resto de los parámetros.

Cada experimento se realizó determinando en primer lugar el umbral del punto elegido, estudiándose a continuación la propagación a otros puntos de la actividad eléctrica producida; una vez obtenida una respuesta, se repitió cinco veces la misma estimulación a fin de hacer posible el análisis estadístico de los resultados.

Finalizada la experiencia, el animal fue perfundido con suero salino y formol al 10 % para determinar la localización de los puntos estimulados; dos semanas después el cerebro fue cortado en bloques de 50 μ en un microtomo de congelación, siendo fotografiados aquellos cortes que mostraron la localización de algún electrodo.

Los diagramas realizados para referir la localización de los puntos estudiados lo fueron con la ayuda de los atlas antes citados.

Resultados

Con el fin de hacer posible su análisis, las respuestas a la estimulación fueron clasificadas como sigue: *modificaciones de actividad*, cuando sólo se observó aumento o disminución de la amplitud del registro; *PDs*, cuando se obtuvo un aumento de la frecuencia en relación con el registro previo o apareció una sincronización bien definida; como duración mínima se eligió la de 4 seg. para evitar su confusión con las respuestas en forma de brotes; en relación a la amplitud sólo se aceptaron como PDs las respuestas que mostraron un aumento superior en un 50 % al registro de base; por último, se consideraron respuestas en forma de *brotes* aquellas que presentaron un componente rápido seguido de otro lento, no

Tabla I. Características de las PDs registradas en cada estructura al estimular en ella misma y en todas las restantes.

Estímulo en	Intensidad (mA) ^a	Registro en	PD ^b		
			Frecuencia (cps)	Duración (seg)	Amplitud (base: 100)
AA	0,5	AA	11,7±1,3	7,8±1,6	150±33
AA	0,5	AL	7,3±0,4	9,0±2,3	200±40
AA	0,5	AB	15,2±2,1	26,8±2,1	300±37
AA	0,5	AC	11,0±1,4	43,0±1,4	250±70
AA	0,6	HP	12,6±1,6	37,6±6,5	250±90
AA	0,7	HD	11,3±2,1	25,3±9,8	350±93
AA	0,6	HV	7,0±1,2	27,0±7,1	250±12
AL	0,5	AA	9,6±2,0	14,3±4,5	210±50
AL	0,5	AL	10,4±0,4	15,4±1,0	220±41
AL	0,5	AB	12,7±0,5	19,5±5,1	300±40
AL	0,8	AC	13,0±1,4	20,0±2,3	200±40
AL	0,5	HP	9,0±0,5	13,7±1,4	240±60
AL	0,9	HD	12,0±0,0	18,0±2,8	250±70
AL	0,5	HV	7,1±0,2	8,7±0,6	270±28
AB	0,6	AA	9,0±0,0	13,5±2,1	270±70
AB	0,6	AL	10,5±0,6	13,7±0,5	310±38
AB	0,4	AB	10,5±2,1	29,0±4,2	200±55
AB	0,4	AC	10,0±0,3	9,0±3,1	200±75
AB	0,6	HP	9,6±0,2	14,5±0,6	310±22
AB	1,1	HD	12,0±2,4	14,3±0,4	160±20
AB	0,5	HV	8,0±0,7	13,6±2,9	160±67
AC	1,1	AA	8,0±0,7	9,2±1,8	170±16
AC	0,8	AL	8,6±0,3	9,8±1,2	170±14
AC	0,6	AB	10,0±0,2	10,5±5,1	200±70
AC	0,6	AC	11,0±0,0	7,5±0,1	260±10
AC	0,8	HP	7,0±0,8	16,5±4,4	270±86
AC	1,0	HD	14,0±0,8	11,0±2,2	200±40
AC	0,6	HV	8,0±0,6	9,6±0,7	370±92
HP	0,6	AA	12,5±1,2	15,6±3,2	280±33
HP	0,6	AL	12,6±0,5	13,8±1,9	230±17
HP	0,6	AB	12,9±0,7	11,7±0,4	200±10
HP	0,5	AC	13,0±0,4	27,9±4,5	160±17
HP	0,2	HP	25,9±2,5	14,1±1,4	800±59
HP	0,2	HD	11,0±1,5	15,5±1,0	450±23
HP	0,4	HV	8,7±0,5	19,6±1,6	320±28
HD	0,5	AA	13,6±2,4	34,3±8,3	150±35
HD	0,3	AL	9,2±1,2	28,6±9,6	325±55
HD	0,4	AB	9,0±1,1	48,0±4,3	200±23
HD	0,4	AC	12,0±1,2	28,0±6,7	240±45
HD	0,6	HP	17,0±3,4	25,6±6,5	270±95
HD	0,2	HD	18,0±1,3	11,7±4,5	400±50
HD	0,4	HV	12,6±0,8	41,4±4,0	280±15

(Continúa)

Tabla I. (Continuación).

HV	0,3	AA	12,0±2,8	18,7±0,4	200±10
HV	0,4	AL	10,5±0,8	10,1±1,2	390±67
HV	0,4	AB	15,0±1,9	17,8±1,8	350±99
HV	0,3	AC	15,2±1,3	13,5±2,5	180±43
HV	0,3	HP	13,1±1,1	10,3±1,8	350±23
HV	0,3	HD	8,8±1,1	12,1±2,2	230±28
HV	0,3	HV	8,0±0,8	70,0±4,1	250±24

(^a) Las cifras corresponden siempre a la intensidad mínima necesaria para la aparición de PD en el punto en el cual se realizó el registro.

(^b) Los datos se refieren al punto en que se realizó el registro; las cifras situadas tras el \pm indican el error standard de la media.

durando ninguno más de 4 seg. A continuación sólo se comentarán las respuestas clasificadas como PDs.

En la tabla I se muestra la intensidad de estimulación necesaria para la obtención de PDs en cada estructura y para la

propagación de éstas al resto de las estructuras estudiadas; en todos los casos se cita el umbral mínimo. También se señala frecuencia, duración y amplitud medias de las PDs obtenidas en cada estructura.

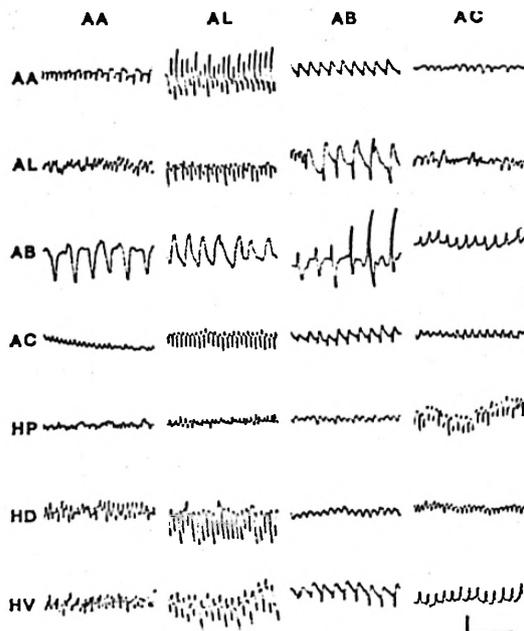


Fig. 1. Modelos de PDs obtenidos en amígdala.

Los registros situados en cada columna corresponden a cada núcleo de la amígdala; las siglas situadas a la izquierda indican el lugar desde el que se realizó la estimulación. Calibración: 100 μ v y 1 segundo, respectivamente.

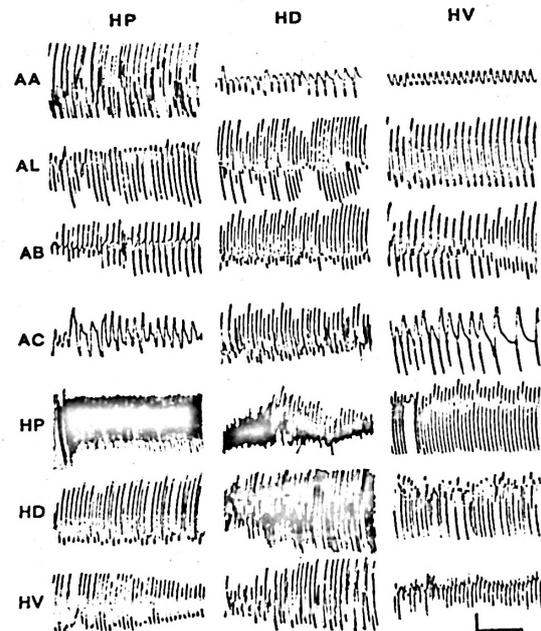


Fig. 2. Modelos de PDs obtenidos en hipocampo.

Los registros situados en cada columna corresponden a cada zona del hipocampo; las siglas situadas a la izquierda indican el lugar desde el que se realizó la estimulación. Calibración: 100 μ v y 1 segundo, respectivamente.

Las PDs amigdalinas se caracterizan por un comienzo solapado, aumentando progresivamente de amplitud, sobre todo en AB y AL, a la vez que disminuyendo de frecuencia desde 10-12 cps hasta 3-6 cps. En cambio, las PDs del hipocampo fueron puntas de alta frecuencia, entrecortadas por alguna onda lenta, variando la amplitud bruscamente a lo largo de la PD; el final fue siempre brusco, siguiéndose de un silencio eléctrico que se prolongó hasta un minuto.

En las figuras 1 y 2 se muestra el modelo de PD más frecuentemente registrado en cada estructura al ser estimulada en ella misma y desde todas las restantes. En la figura 1 puede observarse que los núcleos amigdalinos presentaron PDs de similares características al ser estimulados en ellos mismos así como al ser activados por estímulos en las distintas zonas del hipocampo. Sin embargo, la estimulación de los núcleos amigdalinos indujo en HP e HD la aparición de PDs con frecuencias inferiores a las obtenidas en ambas estructuras al ser estimuladas en ellas mismas (figura 2).

Las estructuras contralaterales mostraron efectos similares a las correspondientes homolaterales y por ello el modelo ha sido reducido a un solo lado, aunque todas las experiencias se realizaron con electrodos bilaterales. La única diferencia fue que en un 15 % de los casos la estimulación del hipocampo provocó PDs que duraron más en el lado contralateral. En las figuras 3 y 4 se muestra la localización de los puntos estimulados.

En un experimento adicional se exploró la posibilidad de que la estimulación de los núcleos amigdalinos inhibiese la actividad paroxística del hipocampo. Tan sólo la estimulación de AC (fig. 5) inhibió las puntas que a un ritmo de 5-8 cps aparecieron en HV tras su estimulación repetida 5 seg. cada 3 min. El resto de los núcleos amigdalinos no modificó dicha actividad.

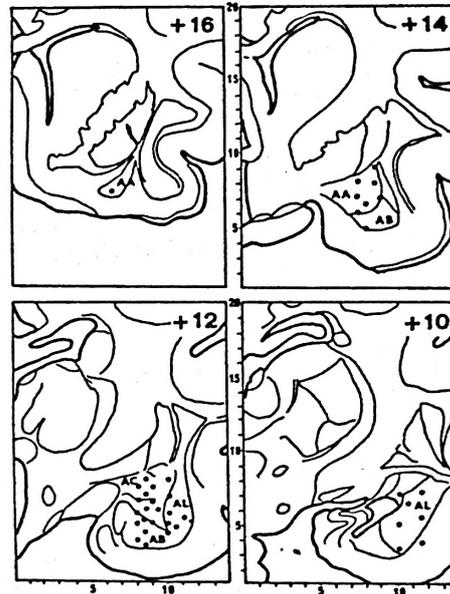


Fig. 3. Localización de los puntos estimulados en amígdala.

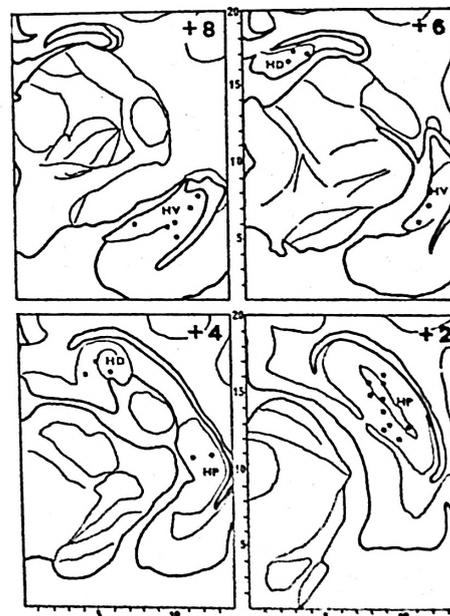


Fig. 4. Localización de los puntos estimulados en hipocampo.

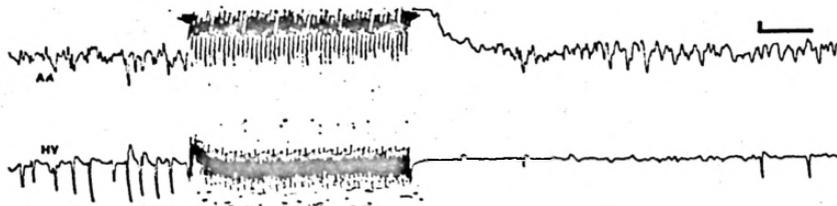


Fig. 5. *Inhibición de la actividad paroxística en HV por estimulación de AC.* El espacio situado entre las dos flechas corresponde a los 5 segundos de estimulación. La intensidad del estímulo fue de 0,5 mA. Calibración: 50 μ V y 1 segundo, respectivamente.

Discusión

Los umbrales menores de las estructuras estudiadas correspondieron a HD e HP. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por ELUL (5). En la amígdala fue la AB la que mostró valores inferiores, mientras que la AC presentó los umbrales más altos; estos datos coinciden con los señalados por otros autores (12).

En conjunto, la amígdala mostró umbrales más altos para la propagación de PDs a hipocampo que en sentido inverso. Este hecho se debió probablemente a los umbrales mayores que presentaron los núcleos amigdalinos para activarse a sí mismos.

Se ha señalado que la propagación de PDs en el interior del hipocampo es mayor desde las estructuras ventrales a las dorsales (5, 6), ya que éste sería el sentido de una posible vía anatómica intra-hipocámpica. Nuestros resultados concuerdan con ello, ya que se propagaron PDs con umbrales menores desde el HV al HP e HD que en sentido inverso; en favor de esta hipótesis está también el hecho de que las PDs de HP se propagaron más fácilmente al HD que al HV.

El HP e HD mostraron umbrales altos para ser activados desde los núcleos amigdalinos, mientras que el HV fue activado con intensidades inferiores. Se ha supuesto (6) que el HD no está conectado con la amígdala; sin embargo, la estimulación del HD propagó PDs a los núcleos amigdalinos con intensidades similares a las

del resto del hipocampo. Estos hechos pueden explicarse basándose en que el HV está más conectado con el cortex temporal que el HP e HD y, por tanto, lo está con los núcleos amigdalinos, sobre todo con los basolaterales, mientras que la propagación de PDs desde el hipocampo alcanzan la amígdala a través del fornix y del septum, por lo que las diversas zonas del hipocampo muestran valores similares (13).

ANDY y KOSHINO (1) han descrito frecuencias de 1-4 cps en las PDs amigdalinas; similares valores (5-8 cps) han sido señalados por MAGNUS y NAQUET (15); ambas cifras son inferiores a las obtenidas en nuestros experimentos: 10-12 cps. En cambio, las frecuencias señaladas por WASMAN y FLYNN (9) son muy superiores, oscilando entre 25-35 cps. Tales diferencias pueden deberse tanto al criterio seguido para medirlas como a que las PDs amigdalinas varían a lo largo de su desarrollo tanto en frecuencia como en morfología, lo que repercute sobre su medida. En HP e HD se han descrito altas frecuencias de hasta 40 cps, mientras que en HV se ha señalado la tendencia a mantener un ritmo de 7-9 cps, lo que coincide con nuestros resultados (4, 5).

La duración es un parámetro de las PDs sólo constante para un mismo punto, pero poco fiable para distintos puntos aun dentro de la misma estructura (17). A pesar de esta salvedad, se ha señalado que las PDs en el HV son de más larga duración que en el resto del hipocampo

(5), lo que coincide con nuestros resultados.

En cuanto a la amplitud fue mucho mayor en HP e HD que en el resto de las estructuras estudiadas, lo cual coincide con resultados previos (5).

La morfología en ondas sinusoidales y lentas sobre un fondo rápido ha sido referida a la amígdala (4). Nuestros resultados muestran un ritmo más específico de punta-onda para la AB, presentando la AL ondas más puntiagudas. Los ritmos rápidos y de amplitud creciente obtenidos en HP e HD también han sido señalados por ELUL (5, 6).

DELGADO y SEVILLANO (4) han descrito dos tipos distintos de respuesta en amígdala por estimulación del hipocampo homolateral; uno de ellos reproduce los caracteres de las PDs obtenidas en el hipocampo, mientras que el otro se asemeja a las ondas irregulares y de tipo «sharp» que aparecen en amígdala cuando se estimulan algunos de sus núcleos. Nuestros resultados muestran que tales tipos de PDs *propagadas y provocadas* (4) pueden obtenerse indistintamente estimulando cualquier núcleo amigdalino o cualquier zona del hipocampo. Aisladamente una PD puede mostrar las características típicas de la zona estimulada o del punto en que se realiza el registro. Sin embargo, la suma de todas las PDs obtenidas mezcla necesariamente los rasgos diferenciales, salvo en algunas zonas de carácter más propagador o receptor. Los resultados obtenidos muestran que los núcleos amigdalinos tienen más facilidad para propagar sus modelos que el HP e HD. Este control de la amígdala sobre las PDs de origen hipocámpico ha sido señalado también por FLYNN *et al.* (7, 18).

La AC no sólo presentó PDs de menor duración que el resto de las estructuras estudiadas, sino que también inhibió la actividad paroxística generada por estimulación de HV. Por tanto, es posible pensar en una actividad inhibidora de di-

cho núcleo sobre las PDs de origen hipocámpico.

Resumen

Se ha realizado la estimulación eléctrica de amígdala y del hipocampo en 35 gatos. Como resultados se presentan: *a)* los umbrales necesarios para la obtención de posdescargas en los diversos núcleos amigdalinos y en las distintas zonas del hipocampo; *b)* las características de las posdescargas obtenidas en cada estructura en relación a su frecuencia, duración, amplitud y morfología, destacándose los modelos típicos de cada una de ellas; *c)* los núcleos amigdalinos presentaron gran facilidad para propagar sus propios modelos de posdescargas, mientras que las regiones dorsal y posterior del hipocampo no propagaron sus modelos a las restantes estructuras, y *d)* con arreglo a los resultados obtenidos se propone que la amígdala centralis tiene un papel inhibitorio sobre las posdescargas de origen hipocámpico.

Agradecimientos

Agradecemos a M. Lozano la ayuda prestada en la realización de los experimentos, así como a los alumnos internos del Departamento. Del mismo modo, agradecemos a C. Muela, C. López y J. L. Rodríguez la ayuda prestada en la realización de los diagramas y fotografías.

Bibliografía

1. ANDY, O. J. y KOSHINO, K.: *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 22, 167-173, 1967.
2. COWAN, W. M., RAISMAN, G. y POWELL, T. P.: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 28, 137-151, 1965.
3. DELGADO, J. M. R.: En «Electrical Stimulation of the Brain» (D. E. Sheer, ed.). University of Texas Press, Austin, Texas, 1961, págs. 25-36.
4. DELGADO, J. M. R. y SEVILLANO, M.: *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 13, 722-733, 1961.
5. ELUL, R.: *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 16, 470-488, 1964.
6. ELUL, R.: *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 16, 489-502, 1964.

7. FLYNN, J. P., WASMAN, M. y EGGER, M. D.: En «EEG and Behavior» (G. H. Glaser, ed.). Basic Books, New York, 1963, págs. 134-148.
8. GLOOR, P.: En «Physiologie et pathologie du rhinencéphale» (T. H. Alajouanine, ed.). Masson et Cie., Paris, 1961, págs. 1-27.
9. GREEN, J. D.: En «Handbook of Physiology» (H. W. Magoun y V. E. Hall, eds.). Amer. Physiol. Soc., Washington, 1960, págs. 1373-1389.
10. JASPER, H. H.: En «Electrical Stimulation of the Brain» (D. E. Sheer, ed.). University of Texas Press, Austin, Texas, 1961, págs. 277-287.
11. JASPER, H. H. y AJMONE-MARSAN, C.: En «Electrical Stimulation of the Brain» (D. E. Sheer, ed.). University of Texas Press, Austin, Texas, 1961, págs. 203-231.
12. KREINDLER, M. A. y STERIADE, M.: *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **15**, 811-826, 1963.
13. KREINDLER, M. A. y STERIADE, M.: *Brain Res.*, **1**, 279-295, 1966.
14. MACLEAN, P. D. y DELGADO, J. M. R.: *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **5**, 91-100, 1953.
15. MAGNUS, O. y NAQUET, R.: En «Physiologie et pathologie du rhinencéphale» (T. H. Alajouanine, ed.). Masson et Cie., Paris, 1961, págs. 191-221.
16. REINOSO-SUÁREZ, F.: En «Topographischer Hirnatlas der Katze». E. Merck A. G., Darmstadt, 1961.
17. STRAW, R. N. y MITCHEIL, C. L.: *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **21**, 54-58, 1966.
18. WASMAN, M. y FLYNN, J. P.: *Arch. Neurol.*, **14**, 408-414, 1966.