

La amígdala

Organización funcional y su participación en trastornos neurológicos

Eduardo E. Benarroch,
MD

Dirección para correspondencia al
Dr. Benarroch:
benarroch.eduardo@mayo.edu

La amígdala consiste de un grupo de núcleos heterogéneos localizados en la porción medial del lóbulo temporal y está involucrada en el procesamiento multimodal de información importante para el reconocimiento emocional y el comportamiento. Su compleja estructura incluye los complejos nucleares basolateral, centromedial y cortical, que tienen extensas conexiones con varias estructuras corticales y subcorticales. Estudios pioneros en roedores establecieron que la amígdala es crítica para la adquisición y expresión de respuestas al miedo condicionadas (pavlovianas) y aportaron conocimiento significativo sobre su conectividad intrínseca y su plasticidad sináptica. Estudios más recientes indican que las neuronas de la amígdala responden de forma diferente a la valencia (significado afectivo positivo o negativo) del estímulo y que la amígdala, a través de sus interconexiones con la corteza prefrontal, es necesaria para la representación del valor requerida en la toma de decisiones del sistema de recompensa. Las neuroimágenes funcionales y los enfoques electrofisiológicos y psicométricos, tanto en personas sanas como en pacientes con daño selectivo de la amígdala en trastornos genéticos -como la proteinosis lipóide (enfermedad de Urbach-Wiethe)- apoyan su rol en muchos aspectos del procesamiento emocional, incluso el reconocimiento de expresiones faciales emocionales. La amígdala se ve afectada en varios trastornos neurológicos y psiquiátricos, entre los que se incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA), la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), la ansiedad y la depresión. Se ha revisado la anatomía y fisiología de la amígdala y su rol en las emociones y el comportamiento.¹⁻¹⁴

ORGANIZACIÓN ANATÓMICA Y CIRCUITOS INTRÍNSECOS

Subdivisiones anatómicas. Basada en su organización citoarquitectónica y su conectividad principal, los diferentes núcleos de la amígdala pueden ser subdivididos a grandes rasgos en 3 regiones principales: (1) el grupo nuclear basolateral (BLA),

que incluyen los núcleos lateral (LA) y basal (BA); (2) la región laminada cortical superficial (RLCs); y (3) el grupo nuclear centromedial, que incluye los núcleos central (Ce) y medial (Me), y la masa celular intercalada (IC). Cada núcleo tiene varias subdivisiones; por ejemplo, el BA incluye el núcleo basolateral y el basomedial, y el Ce incluye las subdivisiones lateral (CeL) y medial (CeM)¹⁵ (figura 1). Los núcleos del grupo centromedial (Ce, Me e IC), junto con el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST) y la sustancia innominada sublenticular, forman una entidad anatómica referida como la amígdala extendida centromedial.¹⁶

Composición celular. El BLA y la RLCs tienen una composición celular parecida a la de la corteza cerebral; la mayoría de sus neuronas son neuronas similar piramidales espinosas de proyección glutamatérgica, y el resto son escasas interneuronas espinosas locales ácido γ -aminobutírico (GABA)érgicas. Estas incluyen las neuronas que contienen parvalbúmina (PV) que contactan el soma y las dendritas proximales, y las neuronas que contienen somatostatina (SOM) y contactan las dendritas distales de las células glutamatérgicas. Por otro lado, los núcleos Ce y Me tiene una organización parecida al estriado o al globo pálido; por ejemplo, la mayoría de las neuronas del CeL son neuronas GABAérgicas espinosas muy ramificadas, similares a las neuronas espinosas medianas del estriado. La amígdala extendida centromedial, que incluye el Ce, Me y BNST, está caracterizada por una alta expresión de varios neuropéptidos.

Conectividad intrínseca. El flujo primario de información en el complejo nuclear de la amígdala es unidireccional y topográficamente organizado^{14,17} (figura 1). El BLA es el objetivo primario de las aferencias corticales y subcorticales. Las aferencias de las áreas corticales sensoriales y el tálamo terminan predominantemente en el LA; el LA con-

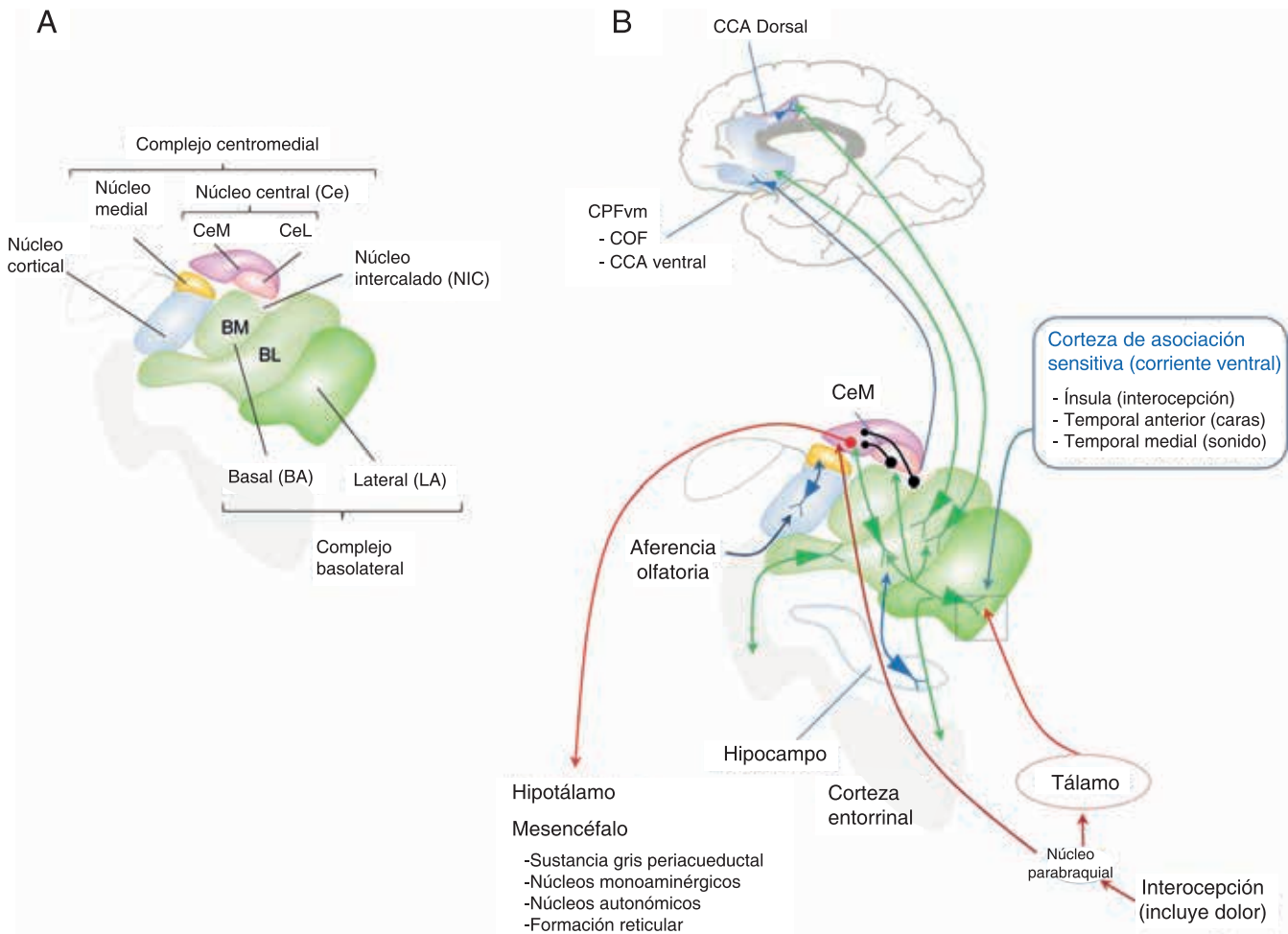
GLOSARIO

5-HT = serotonina; **AMPA** = ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; **BA** = basal; **BLA** = grupo nuclear basolateral; **BNST** = núcleo del lecho de la estría terminal; **CAMKII** = Ca21/calmodulina II; **CCAd** = corteza del cíngulo anterior dorsal; **CCAv** = corteza del cíngulo anterior ventral (pregenua y subgenua); **Ce** = central; **CeL** = central lateral; **CeM** = central medial; **CI** = célula intercalada; **CL** = cuerpo de Lewy; **COF** = corteza órbito-frontal; **CPFvm** = corteza prefrontal ventromedial; **CREB** = proteína de unión al elemento de respuesta al adenosín monofosfato cíclico; **DCL** = demencia con cuerpos de Lewy; **EA** = enfermedad de Alzheimer; **EC** = estímulo condicionado; **EH** = esclerosis hipocampal; **ELT** = epilepsia del lóbulo temporal; **ELTM** = epilepsia del lóbulo temporal mesial; **ENC** = estímulo no condicionado; **EP** = enfermedad de Parkinson; **GABA** = ácido γ -aminobutírico; **LA** = lateral; **MAPK** = proteína quinasa activada por mitógeno; **Me** = medial; **MPS III** = mucopolisacaridosis IIIA; **mTOR** = objetivo mamífero de la rapamicina; **NA** = noradrenalina; **PKA** = proteína quinasa A; **PLP** = potenciación a largo plazo; **PV** = parvalbúmina; **RLCs** = región laminada similar corteza superficial; **RMf** = RM funcional; **SKB** = síndrome de Klüver-Bucy; **SOM** = somatostatina; **TOC** = trastorno obsesivo compulsivo; **U-WD** = enfermedad de Urbach-Wiethe.

Del Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN.

Ir a Neurology.org para declaraciones de intereses completas. La información sobre fondos y aquellas declaraciones relevantes para los autores, si existiesen, se encuentran al final del artículo.

Figura 1 Organización anatómica y conectividad principal de la amígdala



(A) Los diferentes núcleos de la amígdala pueden ser subdivididos a grandes rasgos en (1) el complejo basolateral, que incluyen los núcleos lateral (LA) y basal (BA); (2) la región laminada cortical superficial (RLCs) y (3) el grupo nuclear centromedial, que incluye los núcleos central (Ce) y medial, y la masa celular intercalada (IC). El BA incluye los núcleos basolateral (BL) y el basomedial (BM); el Ce incluye las subdivisiones lateral (CeL) y medial (CeM). El complejo basolateral y los núcleos corticales se parecen a la corteza cerebral y contienen principalmente proyecciones neuronales similar piramidales y reciben aferencias de áreas de asociación cortical unimodal y del tálamo; la región nuclear de la amígdala extendida centromedial se parece al estriado o al globo pálido, y contiene neuronas GABAérgicas. (B) Las aferencias de áreas corticales sensitivas y el tálamo terminan principalmente en el LA; el LA se proyecta al BA; el BA está interconectado con la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm), que incluye la corteza órbita-frontal (COF) y la corteza del cíngulo anterior (CCA) ventral, como también la CCA dorsal, la formación hipocámpica y el estriado (no mostrado), y proyecta al CeM, que representa la eferencia principal de la amígdala al hipotálamo y al tronco encefálico, incluyendo el núcleo parabraquial. El CeM también recibe aferencias interoceptivas directamente del núcleo parabraquial (NPB).

tribuye con múltiples colaterales axónicos que en su trayecto forman sinapsis excitatorias con neuronas de proyección e interneuronas del BA, permitiendo la integración de la información sensitiva cortical. Los diferentes subnúcleos del BA están interconectados con la corteza prefrontal, la formación hipocámpica y el estriado. El BA se proyecta al CeM, que provee la principal eferencia de la amígdala al hipotálamo y al tronco encefálico.^{18,19} En su camino al CeM, los axones glutamatérgicos de las neuronas del BA realizan conexiones con las neuronas GABAérgicas localizadas en la IC y el CeL, los cuales mandan proyecciones inhibitorias al CeM. Por lo tanto, las neuronas principales del BLA influyen las neuronas del CeM a través de excitación glutamatérgica directa y vía inhibición GABAérgica bi-sináptica.¹⁴ También hay circuitos intrínsecos GABAérgicos inhibitorios que regulan la actividad dentro del LA, BA, IC, CeL y CeM, añadiendo complejidad al procesamiento de in-

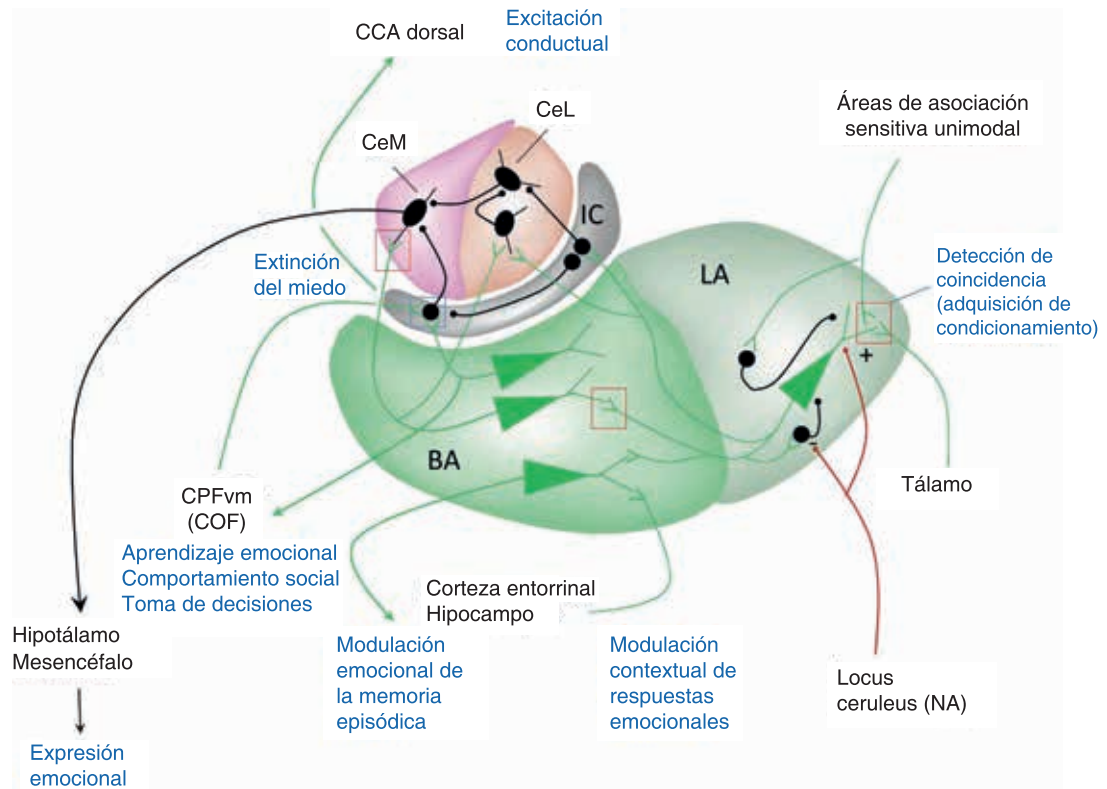
formación intrínseco dentro de los circuitos de la amígdala; las neuronas del CeL mandan proyecciones inhibitorias funcionalmente segregadas a las neuronas eferentes del CeM¹⁴ (figura 2).

CONEXIONES EXTRÍNECAS DE LA AMÍGDALA

Las conexiones de la amígdala son extremadamente diversas y proveen el sustrato para la participación de la amígdala en varios aspectos de la emoción y la cognición.^{1,2,18,20,21}

Sistemas sensitivos. Las aferencias olfatorias de la amígdala se originan en múltiples lugares^{18,20} y terminan primariamente en el LA. Las áreas de asociación sensitiva unimodal de la corteza temporal proveen información visual y auditiva; estas vías son parte de la llamada corriente ventral de procesamiento sensitivo, involucrada en el análisis de características únicas que permiten el reconocimiento facial y de objetos.²² La corteza de la ínsula retrans-

Figura 2 Conectividad intrínseca de la amígdala como sustrato del condicionamiento y la extinción del miedo



Los estudios en roedores indican que el condicionamiento y la extinción del miedo involucran diferentes circuitos de la amígdala e interacciones con la corteza medial prefrontal. Las neuronas piramidales del núcleo lateral (LA) reciben aferencias sinápticas excitatorias convergentes transportando estímulos condicionados y no condicionados, y son el sitio de plasticidad sináptica responsable de la adquisición del condicionamiento. La inhibición local GABAérgica regula este proceso de forma negativa; los neurotransmisores monoaminérgicos liberados en situaciones emocionales, como la noradrenalina (NA) liberada de las proyecciones del locus ceruleus, modulan de forma positiva la plasticidad de las sinapsis excitatorias en las neuronas LA, tanto directamente como a través de efectos inhibitorios sobre interneuronas GABAérgicas anticipativas. Las neuronas LA proyectan a neuronas de los núcleos basales (BA), que influyen en las neuronas eferentes del núcleo centromedial (CeM), tanto directamente como vía neuronas GABAérgicas de masa intercalada (IC) o núcleo controlateral (CeL). El control sobre el CeM involucra múltiples redes desinhibitorias mediadas por diferentes grupos de neuronas GABAérgicas en el IC y el CeL. Un grupo de neuronas BA proyectan a la corteza del cíngulo anterior dorsal (CCAd), que también está involucrada en el condicionamiento del miedo y en la excitación conductual. La extinción del miedo involucra una red interactiva que incluye la amígdala, la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) que incluye la corteza órbito-frontal (COF) y el hipocampo anterior. La CPFvm participa en la extinción del miedo a través de una aferencia excitatoria de la COF a neuronas GABAérgicas del IC, que son la entrada de las aferencias del BA al CeM.

mite información somatosensitiva y visceral. La conectividad intrínseca en los diferentes subnúcleos del BLA participa en la integración multimodal de estas modalidades sensitivas.¹⁷ Además de esta aferencia sensitiva cortical altamente procesada, el LA también recibe aferencias sensitivas subcorticales directas a través del tálamo, incluso el núcleo posterior. La convergencia de las aferencias corticales y subcorticales en neuronas del LA individuales permite el aprendizaje asociativo, como se discutirá debajo. El CeM también recibe aferencias directas viscerales y nociceptivas a través del núcleo para-braquial de la protuberancia. Los núcleos del RLCs reciben aferencias olfatorias del bulbo olfatorio y áreas olfatorias de orden mayor,²³ pero el rol de la amígdala en el procesamiento olfatorio no será discutido con mayor profundidad. La amígdala manda proyecciones recíprocas a áreas de asociación sensitiva corticales unimodales y heteromodales, como también a áreas sensitivas primarias, incluso la corteza visual primaria.²⁴ Estas interacciones recíprocas le permiten a la amígdala darle automáticamente un valor emocional a estímulos sensitivos específi-

cos, y a participar en la modulación emocional del procesamiento sensitivo.

Corteza prefrontal y del cíngulo anterior. La amígdala participa en interacciones bidireccionales fuertes con la corteza prefrontal, particularmente con la corteza órbito-frontal (COF) posterior y la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm), incluso la corteza del cíngulo anterior ventral (CCAv) (pregenual y subgenual).^{22,25-27} En estudios de neuroimagen, el área referida como CPFvm incluye de forma variable diferentes combinaciones de las regiones de la COF posterior medial y la CCAv.²⁸ El patrón de conectividad recíproca sugiere que hay una secuencia en el procesamiento de información entre la corteza prefrontal y la amígdala.²⁷ La COF recibe aferencias fuertes del BA y se dirige de igual forma a las neuronas GABAérgicas de la IC; tanto la CCAv como la CCA dorsal (CCAd) reciben aferencias de la amígdala, pero solo la CCAv provee proyecciones extensivas al BA.²⁷

Formación hipocámpica. La amígdala tiene interacciones recíprocas con la formación hipocámpica.

Por ejemplo, el BA proyecta de forma intensa a la corteza entorrinal, mientras que el hipocampo anterior manda fuertes proyecciones al BA. Estas interacciones tienen implicancias para mecanismos de regulación emocional de la memoria episódica. Las aferencias de la amígdala al hipocampo que aportan un significado emocional a un evento particular promueven la consolidación de la memoria episódica. Las aferencias del hipocampo a la amígdala proveen información contextual sobre el evento emocional.

Sistemas del despertar. La amígdala recibe aferencias subcorticales de grupos neuronales involucrados en los mecanismos de despertar y atención. Estas incluyen neuronas colinérgicas del cerebro basal anterior, neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, neuronas noradrenérgicas del locus ceruleus y neuronas serotoninérgicas del rafe. De forma recíproca, la amígdala también puede influenciar de forma indirecta la excitabilidad de todo el cerebro anterior y del despertar a través de sus proyecciones a todas estas células neuromoduladoras (figura 1).

Objetivos que median respuestas emocionales. El CeM aporta la mayoría de las proyecciones de la amígdala a los núcleos hipotalámicos y del tronco encefálico que median las respuestas de comportamiento y viscerales al miedo.^{18,19} Estas incluyen el núcleo paraventricular del hipotálamo, el área lateral hipotalámica, la sustancia gris periacueductal, el núcleo parabraquial, el bulbo rostral ventrolateral, el núcleo del tracto solitario y núcleo motor dorsal del vago.²⁹ Tanto el BLA como el CeM proyectan al BST y al hipotálamo. Todas estas proyecciones desencadenan respuestas endocrinas y autonómicas al estrés, incluyendo la simpato-excitación y la activación del eje adrenocortical. Estas respuestas ocurren concomitantemente con respuestas motoras, como la vocalización, el “freezing” y la alarma, que están mediados por las proyecciones de la amígdala a la formación reticular magnocelular bulbotuberancial.²⁹

FISIOLOGÍA Actividad neuronal. Registros en animales de experimentación muestran que las neuronas principales del BLA, como aquellas en la neocorteza, son neuronas de descargas regulares que exhiben una adaptación a la frecuencia del impulso (por ej., reducen la frecuencia de descarga en respuesta a un estímulo sostenido) debido a una expresión diferente de canales voltaje dependientes y Ca^{2+} -dependientes. Las hormonas del estrés, como la noradrenalina (NA) y los glucocorticoides, reducen la adaptación de la frecuencia de descarga y, por lo tanto, aumentan la excitabilidad de las principales neuronas del BLA en condiciones de excitación emocional.^{30,31} Diferentes tipos de interneuronas GABAérgicas locales participan en circuitos locales afectando la descarga de las principales neuronas eferentes glutamatérgicas del BLA. Las interneuronas PV+ de descarga rápida, que reciben aferencias importantes de las células principales, forman sinapsis inhibitorias con el soma, el segmento inicial

del axón y las dendritas proximales de las células de proyección, y participan en la inhibición por retroalimentación. Estas neuronas también están involucradas en la generación de las oscilaciones gamma en el BLA.³² Por otro lado, las interneuronas SOM+, que reciben aferencias corticales, tienen por objetivo las dendritas distales de células principales y participan en los circuitos de inhibición por anticipación.¹⁴ La actividad oscilatoria en el BLA, que incluye las oscilaciones theta-gamma, son críticas para los mecanismos de adquisición y extinción del miedo a través de la sincronización con actividades similares en la CPFm y el hipocampo.³²

Aprendizaje asociativo en los circuitos amigdalinos. La plasticidad sináptica en los circuitos excitatorios e inhibitorios es el principal sustrato del aprendizaje asociativo en la amígdala y ha sido explorado principalmente en el modelo pavloviano de condicionamiento del miedo en roedores.^{1,14,33} Este procedimiento involucra la presentación de un estímulo condicionado (EC) neutral, como el tono, junto con un estímulo no condicionado (ENC) nocivo, como un *shock* al pie. Como resultado, el EC comienza a generar un comportamiento de respuesta específico, como *freezing* o el sobresalto, y respuestas autonómicas y endocrinas asociadas, que incluyen aumento de la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y la respiración, y liberación de cortisol y adrenalina.^{1,34} Estudios en primates no humanos confirman el rol crítico de la amígdala en la adquisición del miedo como resultado de condicionamiento pavloviano.³⁵ Pueden formarse muchos tipos de asociaciones entre el EC y el ENC durante el condicionamiento.³⁶ El condicionamiento puede ocurrir también en respuesta a un ENC no aversivo sino de recompensa, como el alimento. El condicionamiento tardío involucra la presentación del EC en simultáneo con el ENC o seguido inmediatamente por este; el condicionamiento operante involucra un intervalo variable entre la presentación del EC y el ENC. En el condicionamiento operante, la memoria de trabajo es necesaria para hacer de puente y formar una asociación entre el ENC y el EC.

Adquisición, consolidación y mantenimiento de las respuestas condicionadas de miedo. Estudios en roedores indican que el LA es el sitio crítico de plasticidad sináptica para la adquisición y mantenimiento de respuesta pavloviana al miedo.¹ Esto involucra múltiples vías de señalización intracelular desencadenadas por sinapsis excitatorias y receptores neuromoduladores.^{8,37} La adquisición del miedo requiere la convergencia de aferencias sinápticas excitatorias que transmiten el EC y el ENC a las neuronas piramidales del LA; esto lleva a una potenciación a largo plazo (PLP) de sinapsis glutamatérgicas que transmiten el EC al LA (plasticidad hebbiana).¹ La PLP involucra la activación de receptores NMDA, fosforilación mediada por Ca^{2+} /calmodulina (CAMKII) y aumento en la expresión de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) en la densidad post-sináptica; la activación de los

receptores de glutamato metabotrópicos del grupo I también puede ser requerida en esta fase de adquisición. La inhibición GABAérgica local regula de forma negativa la adquisición de PLP de neuronas LA; por lo tanto, la desinhibición es un requerimiento importante para la adquisición de PLP³¹ y ha sido demostrado en estudios optogénéticos célula-específicos.³⁸ Los neurotransmisores monoaminas liberados en situaciones emocionales regulan de forma positiva la PLP, tanto directamente como a través de efectos inhibitorios en interneuronas GABAérgicas anticipativas. Estos incluyen la liberación de NA de proyecciones del locus ceruleus y actuando a través de β -adrenorreceptores, y dopamina liberada de neuronas del área tegmental ventral, actuando vía receptores D_1 y D_2 .⁸ Por otro lado, la serotonina (5-HT), actuando a través de receptores 5-HT_{1A},⁷ facilita la inhibición GABAérgica de las células piramidales del LA.³⁹ La consolidación del condicionamiento del miedo ocurre a través de la activación de la transcripción génica, transporte de ARNm dependiente de microtúbulos y traslación local de nuevas proteínas. Un factor de transcripción mayor involucrado es la proteína de unión al elemento de respuesta al adenosín monofosfato cíclico (CREB), que es activada por fosforilación por proteína quinasa A (PKA), proteína quinasa C y proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK); la CREB promueve la transcripción de varias proteínas sinápticas, como también de factores neurotróficos derivados del cerebro requeridos para la consolidación de la PLP. Mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN y la acetilación de histonas, también controlan la transcripción y por lo tanto la consolidación de LTP en el LA.⁴⁰ El control traslacional de la síntesis proteica vía el objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR) también está involucrado. Los mecanismos presinápticos también están involucrados en la adquisición y la consolidación de la PLP en las neuronas LA; esto incluye señalización PKA y MAPK llevando a un aumento en la liberación de neurotransmisor. El mantenimiento de memorias de miedo requiere modificaciones estructurales en sinapsis, que requieren reorganización del citoesqueleto actínico. La reconsolidación de la memoria del miedo es el proceso mediante el cual las memorias de miedo previamente adquiridas pueden ser alteradas cuando son reactivadas en presencia de una clave ambiental asociada a la memoria. Este proceso comparte algunas características claves con la formación de la memoria del miedo, incluyendo la activación de receptores de glutamato, modulación positiva mediante la actuación de NA vía β -adrenorreceptores y señales intracelulares, incluyendo PKA, MAPK, CREB y mTOR.⁸

Expresión de miedo condicionado. Como se mencionó arriba, la expresión de respuestas de miedo condicionado está mediada primariamente por el CeM, a través de sus proyecciones al hipotálamo y al tronco encefálico.¹ Las aferencias del BA llegan al CeM directamente o a través de neuronas GABAérgicas de la IC o del CeL, generando por

lo tanto efectos opuestos en las células eferentes del CeM.¹⁴ El control del CeM también involucra múltiples redes desinhibitorias mediadas por diferentes subgrupos de neuronas GABAérgicas en la IC y el CeL; el condicionamiento del miedo puede sesgar la competencia entre subtipos de neuronas del CeL mutuamente inhibitorias, llevando a la desinhibición del CeM.⁴¹ En roedores, un subgrupo de neuronas del BA extiende activamente señales de EC en el tiempo, vía interacciones tanto entre ellas como con neuronas de la corteza prelámbica (el equivalente en roedores de la CCAd). Las neuronas de la CCAd también están involucradas en el condicionamiento del miedo y experimentan plasticidad sináptica en este escenario.^{42,43}

Extinción del miedo. La exposición repetida del estímulo originalmente neutro sin la presentación del estímulo aversivo gradualmente elimina la reacción de miedo; este proceso se llama extinción del miedo.⁴⁴ La extinción es un proceso de aprendizaje activo que lleva a la formación de una nueva memoria inhibitoria que compete con la memoria del miedo original. La extinción del miedo no es permanente sino más bien dependiente del contexto y disminuye en el tiempo; las respuestas al miedo pueden regresar si el EC es presentado en un contexto diferente a aquel en el cual el entrenamiento de extinción ocurrió.^{13,45,46}

Numerosos estudios han identificado una red neural central involucrada en el condicionamiento y la extinción.^{11,14,47,48} Esta red interactiva incluye la amígdala, la CPFvm (corteza infralímbica en roedores) y la CCAd (corteza prelámbica en roedores), como también el hipocampo anterior. La CPFvm participa en la extinción del miedo a través de una aferencia excitatoria de la COF a las neuronas GABAérgicas de la IC, que sirve de entrada para las aferencias del BA al CeM.⁴⁹ Como se demostró en roedores, el condicionamiento y la extinción del miedo involucran diferentes circuitos amígdalo-corteza frontal recíprocos; diferentes grupos de neuronas del BA mandan proyecciones a la corteza prelámbica (correspondiente a la CCAd), que está involucrada en el condicionamiento del miedo, o a la corteza infralímbica (correspondiente a la CPFvm), que promueve la extinción de la memoria del miedo.^{42,50} El cambio rápido entre la expresión y la extinción del miedo refleja un cambio en la actividad de los diferentes circuitos GABAérgicos intrínsecos en el BLA; endocannabinoides actuando vía receptores CB1 contribuyen a la extinción del miedo mediante la inhibición presináptica de la liberación de GABA desde un subgrupo de neuronas locales.⁵¹

Codificación de la valencia del estímulo por las neuronas de la amígdala. Estudios electrofisiológicos en primates no humanos expuestos a estímulos visuales pareados, ya sea con un estímulo negativo (aversivo) o positivo (recompensa), mostraron que la amígdala contiene poblaciones de neuronas entremezcladas que responden con mayor intensidad,

o a EC asociados con estímulos aversivos (neuronas que codifican para valor negativo), o a EC asociados con recompensa (neuronas que codifican para valor positivo).⁵² Estos estudios también mostraron que neuronas individuales de la amígdala rastrearán el estado del valor a lo largo de la prueba;⁵³ las respuestas neurales generalmente aumentaban cuando la recompensa o el castigo eran inesperados.⁵⁴ La actividad de neuronas individuales de la amígdala se correlaciona con las respuestas de conductancia de la piel, que es una medida de excitación emocional mediado simpáticamente.⁵⁵ Como la amígdala, la CPFcm, particularmente la COF, también codifica la valencia emocional del estímulo; la representación codificada por estas 2 áreas interconectadas es luego transmitida a la CCAd para aprendizaje como resultado de la acción.¹³ Estudios en la amígdala y la CCAd de monos, realizando un paradigma de condicionamiento aversivo reversible, sugieren que la magnitud y la dirección de la codificación del error (positivo cuando algo inesperado sucede y negativo cuando algo esperado es omitido) involucra interacciones recíprocas entre la amígdala y la CCAd.⁵⁶

FUNCIONES DE LA AMÍGDALA EN HUMANOS

Las contribuciones de la amígdala al procesamiento emocional se conservan en varias especies, incluso los humanos.^{3,5,6} Las emociones varían a lo largo de dos ejes: valencia (positivo o placentero, y negativo o displacentero) e intensidad; estas variables están fuertemente codificadas en el circuito prefrontal de la amígdala.⁶ La amígdala está involucrada en la codificación tanto de la valencia como de la intensidad de las emociones. A través de sus interacciones con la corteza prefrontal y el sistema hipocámpal, la amígdala tiene un rol mayor en el aprendizaje emocional, la modulación de la memoria y las contribuciones emocionales al comportamiento social y la toma de decisiones.^{7,13} Estudios electrofisiológicos y de lesión en animales han aportado conocimientos importantes sobre las neuronas y circuitos involucrados en la función de la amígdala.⁹⁻¹⁴ En humanos, la amígdala se activa particularmente en respuesta a la mirada de caras con diferentes expresiones emocionales, que aportan la mayor herramienta para interacciones sociales. Esto ha aportado la base principal para los estudios de neuroimagen funcional, particularmente la RM funcional (RMf), para evaluar la función de la amígdala en humanos. Enfoques electrofisiológicos, que incluyen los registros de neurona única en pacientes operados por ELT, han confirmado y ampliado las observaciones de los estudios experimentales en animales.

Respuesta a la expresión facial. Múltiples estudios de RMf muestran que la amígdala es particularmente respondedora a expresiones faciales de miedo, en comparación con otras expresiones.⁵⁷ Registros en pacientes neuroquirúrgicos con electrodos profundos implantados, muestran que la amígdala específicamente codifica el juicio subjetivo de las expresiones faciales emocionales, llevado predominantemente por los juicios sobre la región del ojo en el estímulo facial.⁵⁸ La respuesta de la amígdala

al contacto ocular no requiere una corteza visual primaria intacta; un estudio de RMf en un paciente con ceguera cortical mostró activación de la amígdala derecha en respuesta a caras con la mirada dirigida hacia y no lejos del veedor.⁵⁹ Mientras que la amígdala también puede responder a la expresión emocional facial en el contexto de extinción visual y *neglect* espacial,⁶⁰ el procesamiento de la amígdala de amenazas visuales de alto impacto requiere de vigilia conciente.⁶¹ Estudios de conectividad funcional muestran un nivel recíproco de activación de la amígdala y la CPFvm en respuesta a estímulos emocionales. En personas que miran expresiones faciales de valencia positiva o negativa, una mayor actividad de la CPFvm predijo menor actividad de la amígdala y mayores puntajes positivos de estas expresiones.¹⁰ El daño bilateral de la amígdala en humanos compromete el reconocimiento del miedo en las expresiones faciales, mientras que el reconocimiento de la identidad facial permanece intacto, lo que sugiere que la amígdala es requerida para conectar las representaciones visuales de las expresiones faciales con representaciones que constituyen el concepto de miedo; la sorpresa, que refleja falta de certeza, es la segunda expresión más comprometida en pacientes con daño selectivo de la amígdala.⁶²

Respuestas al miedo. Las neuroimágenes funcionales muestran activación de la amígdala humana durante paradigmas de condicionamiento del miedo.^{63,64} Los humanos, como los animales de experimentación, muestran una respuesta de *freezing* en respuesta a una situación potencialmente amenazante, probablemente reflejando la activación de la eferencia del CeM a la formación reticular medular.⁶⁵ Sin embargo, los mecanismos cerebrales que detectan y responden a las amenazas pueden no ser los mismos que aquellos que median el miedo conciente.⁶⁶ La activación de la amígdala puede discriminar entre un EC (como mirar una cara de enojo) que predice un estímulo aversivo, como un shock eléctrico, de un EC que ya no es predictivo de un *shock*.⁶⁷ Las diferencias individuales en la habilidad de una persona para controlar el miedo pueden estar relacionadas con la activación diferencial de la amígdala, la CPFvm y la CCAd. El freno en el metabolismo de la amígdala durante el entrenamiento de extinción predice de forma positiva la activación de la CPFvm y de forma negativa la activación de la CCAd; lo opuesto ocurrió durante el recuerdo de la extinción.⁶⁸ En humanos, como en animales de experimentación, un circuito que involucra la amígdala y la CPFvm participa en el aprendizaje de la extinción del miedo, como también en el aprendizaje para evitar resultados adversos.⁶⁹ Hay una actividad aumentada de la CPFvm durante la extinción exitosa en ensayos de EC y ENC aprendidos.⁷⁰ Numerosos estudios de RMf también muestran un aumento de la actividad prefrontal con disminución concomitante de la actividad de la amígdala durante la regulación cognitiva exitosa de una emoción;^{71,72} estos estudios apuntan a la corteza lateral prefrontal además de la CPFvm en estas tareas.⁷³

Emociones y representación del valor. Como fue mencionado arriba, la amígdala codifica tanto la valencia (positivo o placentero, y negativo o displacentero) como la intensidad de las emociones.⁷ El concepto de valencia positiva y negativa está relacionado con el concepto de “valor” en la teoría neuroeconómica, en la cual los valores de los estímulos, acciones y situaciones generales del organismo en un momento dado, son esencialmente variables para el aprendizaje y la toma de decisiones.⁷⁴ Los estudios de neuroimagen funcional indican que en humanos, como en animales de experimentación, hay una activación de la amígdala (primariamente el LA y BA) en respuesta a los estímulos tanto aversivos como apetitivos.^{75,76} La amígdala puede codificar el valor motivacional de los estímulos si están actuando como una forma de espera de una recompensa o como refuerzos secundarios para el comportamiento.⁷⁷ Las neuroimágenes funcionales durante una apuesta muestran una correlación entre la activación de la amígdala y la fuerza del tan llamado “efecto del entorno”; este se refiere a la aversión al riesgo cuando la apuesta se presenta en términos de ganancia y como búsqueda de riesgo cuando el juego está presentado en términos de pérdidas.⁷⁸ Las lesiones de la amígdala alteran las señales de expectativas de recompensa en la CPFvm, sugiriendo que la representación del valor en esta área es en cascada desde la señal de valor desde la amígdala.⁷⁹

La memoria y el procesamiento afectivo. Una revisión reciente de estudios que utilizan EEG intracraneal (en particular en el BLA) revelaron que la amígdala está involucrada en aspectos selectivos de la formación de la memoria y el recuerdo y procesamiento afectivo en humanos.⁸⁰ Estos estudios muestran que la amígdala humana participa en la codificación semántica y el reconocimiento de objetos específicos e individuos, independientemente del contexto o los atributos visuoespaciales, y discrimina entre estímulos conocidos y nuevos. La amígdala también responde de forma diferente a señales faciales sociales y afectivas, aumentando la descarga ante estímulos nuevos relevantes y mostrando habituación ante estímulos afectivos conocidos.⁸⁰ Las respuestas de la amígdala ocurren durante 3 ventanas de tiempo luego del inicio del estímulo: una ventana temprana (50-290 ms) que refleja el procesamiento de caras y emociones, una ventana intermedia (270-470 ms) relacionada con la atención explícita a estímulos nuevos tarea-específicos, independientemente de la modalidad sensitiva, y una ventana tardía (600-1400 ms) que refleja la participación en tareas que requieren asociaciones semánticas y memoria de trabajo durante el procesamiento afectivo.⁸⁰

La amígdala en relación con la función del lóbulo prefrontal. Las fuertes interacciones recíprocas entre la amígdala y la CPFvm (incluso la COF) proveen el sustrato para la función compartida de estas áreas en el procesamiento emocional, el comportamiento social y la toma de decisiones. Mientras que la

amígdala puede estar sesgada hacia la codificación tanto de la valencia como de la intensidad de las emociones, la COF también codifica para una variable más amplia contribuyendo al estado mental, participando en la regulación cognitiva de las emociones y el comportamiento.⁷ Varios estudios de lesiones indican que en primates, incluso humanos, la COF tapa a la amígdala en el aprendizaje emocional para el comportamiento afectivo.⁸¹⁻⁸³

CORRELATOS CLÍNICOS Síndrome de Klüver-Bucy. El síndrome de Klüver-Bucy (SKB) fue observado por primera vez en el mono rhesus luego de la remoción de una porción amplia de los lóbulos temporales, incluida la amígdala. Está caracterizado por agnosia visual (imposibilidad de reconocer objetos sin una pérdida general de la discriminación visual), tendencia oral excesiva (exploración oral de objetos), hipermetamorfosis (atención visual excesiva), placidez con pérdida de respuestas normales al miedo y al enojo, comportamiento sexual alterado manifestado principalmente como hipersexualidad marcada e indiscriminada, y cambios en el comportamiento alimenticio. En humanos se han descrito formas completas o incompletas de este síndrome, en el contexto de muchas lesiones adquiridas que afectan la amígdala, entre las que se incluyen encefalitis límbica,⁸⁴⁻⁸⁸ injuria cerebral severa,⁸⁹ ELT,⁹⁰⁻⁹² mielinolisis bitemporal luego de una rápida corrección de hiponatremia,⁹³ y trastornos neurodegenerativos como EA⁹⁴ y degeneración lobar frontotemporal.⁹⁵

Proteinosis lipóide (Enfermedad de Urbach-Wiethe). La proteinosis lipóide o enfermedad de Urbach-Wiethe (EU-W) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *ECM1* (proteína de la matriz extracelular 1). Está caracterizada por calcificaciones bilaterales de la amígdala, que afectan el BLA con preservación de las otras subregiones de la amígdala; sus manifestaciones incluyen alteraciones cognitivas, cefalea y ELT.⁹⁶ Estudios en pacientes con EU-W han aportado conocimientos sobre la participación de la amígdala en reconocimiento facial, respuestas al miedo, memoria de comportamiento social y toma de decisiones. El compromiso del reconocimiento facial varía en diferentes pacientes. Típicamente los pacientes pierden la habilidad de reconocer el miedo y, en menor medida, la sorpresa en las expresiones faciales.⁶² Sin embargo, estos pacientes también pueden estar hiperalertas a expresiones faciales de miedo,⁹⁶ o tener comprometido el juicio de todas las emociones en las expresiones faciales al margen de la connotación positiva o negativa.⁹⁷ En algunos pacientes, la preservación del reconocimiento de caras de miedo puede reflejar respuestas compensatorias aumentadas del sistema cortical en espejo, que media el aprendizaje de las acciones observadas.⁹⁸ El reconocimiento de la prosodia de miedo no está afectado;⁹⁹ sin embargo, los pacientes no pueden ignorar señales corporales de amenaza.¹⁰⁰ La aparición de ataques de pánico no es diferente en estos

pacientes en comparación con individuos sanos.¹⁰¹

Los estudios indican que la amígdala participa en el circuito involucrado en la regulación emocional anterógrada y retrógrada rápida de la memoria episódica;¹⁰² su rol puede ser aportar señales para que los eventos mnemónicos de un significado emocional específico puedan ser buscados y reactivados de forma exitosa.¹⁰³ En contraste con los déficits en la memoria episódica autobiográfica, estos pacientes parecen tener facilitación en la memoria de trabajo en relación con los controles.¹⁰⁴ Estos pacientes pueden también tener defectos en el comportamiento social y en las funciones de control ejecutivo. Tiene bajos puntajes en la toma de decisiones bajo riesgo o con ambigüedad durante las apuestas;¹⁰⁵ las respuestas en piel electrodermales, que reflejan la reacción simpática sudomotora durante la toma de decisiones, pueden estar reducidas¹⁰⁵ o preservadas.¹⁰⁶

Otros trastornos neurometabólicos. La mucopolisacaridosis IIIA (MPS III) puede presentarse mediante síntomas conductuales únicos simulando un SKB.¹⁰⁷ Los niños con MPS III tienden a ponerse las cosas en la boca, casi continuamente exploran nuevos ambientes e ignoran el peligro; también muestran reducción en la empatía, en la socialización y en la conformidad con los padres.¹⁰⁷ La RM de encéfalo mostró una marcada pérdida de volumen de la amígdala en un subgrupo de MPS III; este hallazgo se correlaciona con la reducción del miedo.¹⁰⁷ La proyección de neuronas del complejo basolateral típicamente muestra cambios neurodegenerativos, incluso meganeuritas, en la lipofuscinosis ceroides neuronal juvenil y del adulto.¹⁰⁸

Epilepsia. La amígdala está involucrada en la red epileptogénica de pacientes con ELT (ELTM) y esclerosis hipocampal (EH). El compromiso de la amígdala puede explicar algunas de las características clínicas de las convulsiones del lóbulo temporal mesial, incluso la sensación de miedo, las memorias con fuerte contenido emocional, las alucinaciones olfatorias y las manifestaciones autonómicas. En animales de experimentación, la administración de ácido kaínico en la amígdala genera un fenómeno de “*kindling*”, que es un modelo clásico de ELTM. Un análisis volumétrico de las estructuras mesiales en un grupo de 102 pacientes con ELTM y EH mostró un agrandamiento de la amígdala en el 14% de los pacientes en comparación con los sujetos sanos; en la mayoría de los casos el volumen aumentado de la amígdala fue contralateral a la zona epileptogénica y la EH, y relacionado con un inicio más temprano de la epilepsia.¹⁰⁹ La conectividad funcional alterada de la amígdala en pacientes con ELTM puede contribuir a la ansiedad y depresión en estos pacientes.¹¹⁰ Como se mencionó arriba, hay varios casos reportados de SKB en pacientes con ELT; estos incluyen casos de malformaciones bilaterales congénitas del lóbulo temporal anterior con amígdala dismórfica,¹¹¹ crisis parciales complejas en pacientes con lobectomía temporal unilate-

ral⁹⁰⁻⁹² y atrofia hipocampal bilateral aislada luego de un estatus epiléptico.¹¹² Las conexiones entre la amígdala y la zona de control respiratorio del tronco encefálico pueden generar depresión respiratoria y arritmias cardíacas, lo que contribuye a muerte súbita e inesperada en epilepsia.¹¹³

Demencias neurodegenerativas. El compromiso de la amígdala puede contribuir a manifestaciones cognitivas y conductuales en las demencias neurodegenerativas. La amígdala es una de las estructuras más vulnerables en etapas tempranas de la EA. La atrofia de la amígdala puede contribuir al declinamiento de la memoria y puede ser útil como el volumen hipocampal para el diagnóstico de EA temprana.^{114,115} El compromiso de la amígdala puede involucrar una alteración en la memoria de eventos emocionales en pacientes con EA.^{6,116} El análisis de conectividad que utiliza el marcador de amiloide compuesto B Pittsburgh muestra que la amígdala, junto con la COF y el hipocampo, exhibe propiedades de centro en la red amiloide- β , y puede por lo tanto participar en la expansión putativa de mecanismos patológicos de la EA.¹¹⁷ En la EA hay una reducción en la conectividad funcional del estado de reposo entre la amígdala y las regiones que están incluidas en el modo “por defecto”, condicionamiento por contexto y redes de extinción en el estado de reposo.¹¹⁸

La amígdala también está afectada en trastornos asociados con patología por cuerpos de Lewy (CL), como la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) y la enfermedad de Parkinson (EP).¹¹⁹⁻¹²¹ El BLA y el complejo nuclear cortical están predominantemente afectados; el compromiso de los núcleos corticales, que reciben aferencias del bulbo olfatorio, puede contribuir a la anosmia en la EP; la acumulación de CL en el BLA puede estar asociada con las alucinaciones visuales en estos pacientes.¹²² Hay una reducción de la respuesta a la expresión facial de miedo¹²³ y una falta de modulación dopaminérgica de la amígdala¹²⁴ en pacientes con EP. Las neuronas de la amígdala también desarrollan comúnmente un gran número de CL secundarios en la EA, la enfermedad de Pick clásica y la enfermedad por granos argirofílicos, pero no en casos de enfermedad por degeneración de la amígdala sin inclusiones tau, lo que sugiere que los agregados tau predisponen a las neuronas de la amígdala a desarrollar CL secundarios.¹²⁵ La EA con CL en la amígdala es una forma distintiva de α -sinucleinopatía;¹²⁶ la acumulación de CL en la amígdala puede aumentar el riesgo de depresión en EA.¹²⁷ No hay relación entre el patrón de denervación colinérgica y el patrón de distribución de las lesiones en la amígdala (acumulación tau) tanto en la EA como en la DCL.¹²⁸

Trastornos psiquiátricos. Muchos estudios de RMf mostraron compromiso de la amígdala en trastornos psiquiátricos. La discusión de este tema supera el enfoque de esta revisión y solo enfatizaremos unos pocos puntos. Los individuos ansiosos, pero normales, muestran una elevada actividad de la amígdala en respuesta no solo a los estímulos aso-

ciados a la amenaza, como la cara de miedo,¹²⁹ sino también ante estímulos no asociados a amenaza.¹³⁰ Por otro lado, la poca ansiedad está asociada con aumento de la regulación descendente de la CPFvm a la amígdala.¹³¹ En general, el aumento de actividad en la amígdala, la actividad reducida en la CPFvm y la conectividad funcional reducida entre estas 2 estructuras, son hallazgos comunes en pacientes con trastornos de ansiedad, incluyendo el trastorno de ansiedad social y el trastorno de estrés post traumático.^{10,12} Estudios de RMf sugieren que tanto la amígdala como la CCA subgenual (área 25) pueden ser un sustrato para la generación del afecto negativo que caracteriza la depresión.¹³² También hay una conectividad funcional del estado de reposo anormal entre la amígdala y el hipocampo, parahipocampo, tronco encefálico y precuneo en adolescentes con trastorno depresivo mayor.¹³³ La contribución de la amígdala a la fisiopatología del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) permanece controversial, ya que los estudios de RMf han mostrado resultados inconsistentes. Un estudio de RMf de corte transversal, utilizando un paradigma de identificación de expresiones faciales emocionales en pacientes con TOC comparados con controles, mostró una asociación entre la activación aumentada de la amígdala y los síntomas de agresión/comprobación y sexuales/religiosos, pero no con otras dimensiones, al responder a las expresiones faciales de miedo.¹³⁴

PERSPECTIVA Un gran número de estudios en animales de experimentación establecieron el rol fundamental de la amígdala en la adquisición y expresión de respuesta al miedo, y han aportado información importante sobre los mecanismos de plasticidad sináptica en relación con el aprendizaje asociativo. Otros estudios recientes indican que la función primaria de la amígdala puede ser identificar un estímulo con una valencia emocional (positiva o negativa); esta señal de “valor” es luego integrada en la CPFvm (incluyendo la COF) para guiar el comportamiento social y la toma de decisiones y a la CCAd para actualizar las acciones con un objetivo. Las manifestaciones del compromiso selectivo de la amígdala en enfermedades neurológicas, que incluyen la alteración del reconocimiento social y la modulación emocional de la memoria episódica, son consistentes con estas funciones. Dada su rica conectividad intrínseca y extrínseca, mayores descubrimientos sobre el circuito de la amígdala y su neuroquímica pueden aportar nuevos objetivos para la terapia en trastornos del comportamiento.

FONDOS PARA EL ESTUDIO

No se reportan aportes de fondos.

DECLARACIÓN DE INTERESES

E. Benarroch recibe un salario por su participación como editor de sección de Clinical Implications of Neurologic Research para *Neurology*. Ir a Neurology.org para declaraciones completas.

BIBLIOGRAFÍA

1. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:155–184.

2. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 2001;6:13–34.
3. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005;48:175–187.
4. LeDoux J. The amygdala. *Curr Biol* 2007;17:R868–R874.
5. Lang PJ, Davis M. Emotion, motivation, and the brain: reflex foundations in animal and human research. *Prog Brain Res* 2006;156:3–29.
6. Murray EA. The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn Sci* 2007;11:489–497.
7. Salzman CD, Fusi S. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci* 2010;33:173–202.
8. Johansen JP, Cain CK, Ostroff LE, LeDoux JE. Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell* 2011;147:509–524.
9. Morrison SE, Salzman CD. Re-valuing the amygdala. *Curr Opin Neurobiol* 2010;20:221–230.
10. Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL, et al. The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res* 2011;223:403–410.
11. Ciocchi S, Herry C, Grenier F, et al. Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature* 2010;468:277–282.
12. Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends Neurosci* 2012;35:24–35.
13. Rolls ET. Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex*. Epub 2013 Dec 24.
14. Duvarci S, Pare D. Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron* 2014;82:966–980.
15. Amunts K, Kedo O, Kindler M, et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol* 2005;210:343–352.
16. Alheid GF, Heimer L. New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience* 1988;27:1–39.
17. Pitkanen A, Amaral DG. Organization of the intrinsic connections of the monkey amygdaloid complex: projections originating in the lateral nucleus. *J Comp Neurol* 1998;398:431–458.
18. Aggleton JP, Burton MJ, Passingham RE. Cortical and subcortical afferents to the amygdala of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Brain Res* 1980;190:347–368.
19. Fudge JL, Tucker T. Amygdala projections to central amygdaloid nucleus subdivisions and transition zones in the primate. *Neuroscience* 2009;159:819–841.
20. McDonald AJ. Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog Neurobiol* 1998;55:257–332.
21. Heimer L, VanHoesen GW. The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:126–147.
22. Ghashghaei HT, Barbas H. Pathways for emotion: interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. *Neuroscience* 2002;115:1261–1279.
23. Carmichael ST, Clugnet MC, Price JL. Central olfactory connections in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1994;346:403–434.
24. Freese JL, Amaral DG. The organization of projections from the amygdala to visual cortical areas TE and VI in

- the macaque monkey. *J Comp Neurol* 2005;486:295–317.
25. Pandya DN, Van Hoesen GW, Mesulam MM. Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 1981;42:319–330.
 26. Carmichael ST, Price JL. Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1995;363:615–641.
 27. Ghashghaei HT, Hilgetag CC, Barbas H. Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala. *Neuroimage* 2007;34:905–923.
 28. Haber SN, Behrens TE. The neural network underlying incentive-based learning: implications for interpreting circuit disruptions in psychiatric disorders. *Neuron* 2014;83:1019–1039.
 29. Holstege G, Bandler R, Saper CB. The emotional motor system. *Prog Brain Res* 1996;107:3–6.
 30. Tully K, Li Y, Tsvetkov E, Bolshakov VY. Norepinephrine enables the induction of associative long-term potentiation at thalamo-amygdala synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:14146–14150.
 31. Duvarci S, Pare D. Glucocorticoids enhance the excitability of principal basolateral amygdala neurons. *J Neurosci* 2007;27:4482–4491.
 32. Bocchio M, Capogna M. Oscillatory substrates of fear and safety. *Neuron* 2014;83:753–755.
 33. Fanselow MS, Poulos AM. The neuroscience of mammalian associative learning. *Annu Rev Psychol* 2005;56:207–234.
 34. Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:897–931.
 35. Antoniadis EA, Winslow JT, Davis M, Amaral DG. The nonhuman primate amygdala is necessary for the acquisition but not the retention of fear-potentiated startle. *Biol Psychiatry* 2009;65:241–248.
 36. Delamater AR, Oakeshott S. Learning about multiple attributes of reward in Pavlovian conditioning. *Ann NY Acad Sci* 2007;1104:1–20.
 37. Maren S. Synaptic mechanisms of associative memory in the amygdala. *Neuron* 2005;47:783–786.
 38. Wolff SB, Grundemann J, Tovote P, et al. Amygdala interneuron subtypes control fear learning through disinhibition. *Nature* 2014;509:453–458.
 39. Huang YY, Kandel ER. 5-Hydroxytryptamine induces a protein kinase A/mitogen-activated protein kinase mediated and macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation in the amygdala. *J Neurosci* 2007;27:3111–3119.
 40. Monsey MS, Ota KT, Akingbade IF, Hong ES, Schafe GE. Epigenetic alterations are critical for fear memory consolidation and synaptic plasticity in the lateral amygdala. *PLoS One* 2011;6:e19958.
 41. Li H, Penzo MA, Taniguchi H, Kopec CD, Huang ZJ, Li B. Experience-dependent modification of a central amygdala fear circuit. *Nat Neurosci* 2013;16:332–339.
 42. Senn V, Wolff SB, Herry C, et al. Long-range connectivity defines behavioral specificity of amygdala neurons. *Neuron* 2014;81:428–437.
 43. Toyoda H, Li XY, Wu LJ, et al. Interplay of amygdala and cingulate plasticity in emotional fear. *Neural Plast* 2011;2011:813749.
 44. Sotres-Bayon F, Cain CK, LeDoux JE. Brain mechanisms of fear extinction: historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2006;60:329–336.
 45. Archbold GE, Bouton ME, Nader K. Evidence for the persistence of contextual fear memories following immediate extinction. *Eur J Neurosci* 2010;31:1303–1311.
 46. Orsini CA, Kim JH, Knapska E, Maren S. Hippocampal and prefrontal projections to the basal amygdala mediate contextual regulation of fear after extinction. *J Neurosci* 2011;31:17269–17277.
 47. Kim JJ, Jung MW. Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:188–202.
 48. Myers KM, Davis M. Mechanisms of fear extinction. *Mol Psychiatry* 2007;12:120–150.
 49. Amano T, Unal CT, Pare D. Synaptic correlates of fear extinction in the amygdala. *Nat Neurosci* 2010;13:489–494.
 50. Knapska E, Macias M, Mikosz M, et al. Functional anatomy of neural circuits regulating fear and extinction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:17093–17098.
 51. de Bitencourt RM, Pamplona FA, Takahashi RN. A current overview of cannabinoids and glucocorticoids in facilitating extinction of aversive memories: potential extinction enhancers. *Neuropharmacology* 2013;64:389–395.
 52. Paton JJ, Belova MA, Morrison SE, Salzman CD. The primate amygdala represents the positive and negative value of visual stimuli during learning. *Nature* 2006;439:865–870.
 53. Belova MA, Paton JJ, Salzman CD. Moment-to-moment tracking of state value in the amygdala. *J Neurosci* 2008;28:10023–10030.
 54. Zhang W, Schneider DM, Belova MA, Morrison SE, Paton JJ, Salzman CD. Functional circuits and anatomical distribution of response properties in the primate amygdala. *J Neurosci* 2013;33:722–733.
 55. Laine CM, Spitzer KM, Mosher CP, Gothard KM. Behavioral triggers of skin conductance responses and their neural correlates in the primate amygdala. *J Neurophysiol* 2009;101:1749–1754.
 56. Klavir O, Genuel-Gabai R, Paz R. Functional connectivity between amygdala and cingulate cortex for adaptive aversive learning. *Neuron* 2013;80:1290–1300.
 57. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, et al. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:418–432.
 58. Wang S, Tudusciuc O, Mamelak AN, Ross IB, Adolphs R, Rutishauser U. Neurons in the human amygdala selective for perceived emotion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:E3110–E3119.
 59. Burra N, Hervais-Adelman A, Kerzel D, Tamietto M, de Gelder B, Pegna AJ. Amygdala activation for eye contact despite complete cortical blindness. *J Neurosci* 2013;33:10483–10489.
 60. Vuilleumier P, Armony JL, Clarke K, Husain M, Driver J, Dolan RJ. Neural response to emotional faces with and without awareness: event-related fMRI in a parietal patient with visual extinction and spatial neglect. *Neuropsychologia* 2002;40:2156–2166.
 61. Hoffmann M, Lipka J, Mothes-Lasch M, Miltner WH, Straube T. Awareness modulates responses of the amygdala and the visual cortex to highly arousing visual threat. *Neuroimage* 2012;62:1439–1444.
 62. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994;372:669–672.
 63. LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 1998;20:937–945.
 64. Petrovic P, Kalisch R, Singer T, Dolan RJ. Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *J Neurosci* 2008;28:6607–6615.

65. Roelofs K, Hagens MA, Stins J. Facing freeze: social threat induces bodily freeze in humans. *Psychol Sci* 2010; 21:1575–1581.
66. LeDoux JE. Coming to terms with fear. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111:2871–2878.
67. Schiller D, Levy I, Niv Y, LeDoux JE, Phelps EA. From fear to safety and back: reversal of fear in the human brain. *J Neurosci* 2008; 28:11517–11525.
68. Linnman C, Zeidan MA, Furtak SC, Pitman RK, Quirk GJ, Milad MR. Resting amygdala and medial prefrontal metabolism predicts functional activation of the fear extinction circuit. *Am J Psychiatry* 2012; 169:415–423.
69. Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE, Phelps EA. Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron* 2008; 59:829–838.
70. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 2004; 43:897–905.
71. Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport* 2000; 11:43–48.
72. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 2005; 9:242–249.
73. Wager TD, Davidson ML, Hughes BL, Lindquist MA, Ochsner KN. Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron* 2008; 59:1037–1050.
74. Rangel A, Camerer C, Montague PR. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:545–556.
75. Dolan RJ. The human amygdala and orbital prefrontal cortex in behavioural regulation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007; 362:787–799.
76. Ball T, Derix J, Wentlandt J, et al. Anatomical specificity of functional amygdala imaging of responses to stimuli with positive and negative emotional valence. *J Neurosci Methods* 2009; 180:57–70.
77. Tye KM, Janak PH. Amygdala neurons differentially encode motivation and reinforcement. *J Neurosci* 2007; 27:3937–3945.
78. De Martino B, Kumaran D, Seymour B, Dolan RJ. Frames, biases, and rational decision-making in the human brain. *Science* 2006; 313:684–687.
79. Hampton AN, Adolphs R, Tyszka MJ, O'Doherty JP. Contributions of the amygdala to reward expectancy and choice signals in human prefrontal cortex. *Neuron* 2007; 55:545–555.
80. Murray RJ, Brosch T, Sander D. The functional profile of the human amygdala in affective processing: Insights from intracranial recordings. *Cortex*. Epub 2014 Jun 19.
81. Rhodes SE, Murray EA. Differential effects of amygdala, orbital prefrontal cortex, and prelimbic cortex lesions on goal-directed behavior in rhesus macaques. *J Neurosci* 2013; 33:3380–3389.
82. Murray EA, Izquierdo A. Orbitofrontal cortex and amygdala contributions to affect and action in primates. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1121:273–296.
83. Bliss-Moreau E, Moaddab G, Bauman MD, Amaral DG. The impact of early amygdala damage on juvenile rhesus macaque social behavior. *J Cogn Neurosci* 2013; 25:2124–2140.
84. Marlowe WB, Mancall EL, Thomas JJ. Complete Kluver-Bucy syndrome in man. *Cortex* 1975; 11:53–59.
85. Shoji H, Teramoto H, Satowa S, Satowa H, Narita Y. Partial Kluver-Bucy syndrome following probably herpes simplex encephalitis. *J Neurol* 1979; 221:163–167.
86. Maruyama K, Itomi S, Sofue A, Natsume J. Acute encephalitis/encephalopathy associated with transient involuntary movement and limbic dysfunction in the recovery phase [in Japanese]. *No To Hattatsu* 2009; 41:33–36.
87. Locatelli C, Vergine G, Ciambra R, et al. Kluver Bucy syndrome and central diabetes insipidus: two uncommon complications of herpes simplex encephalitis [in Italian]. *Pediatr Med Chir* 2003; 25:442–446.
88. Conlon P, Kertesz A, Mount J. Kluver Bucy syndrome with severe amnesia secondary to herpes encephalitis. *Can J Psychiatry* 1988; 33:754–756.
89. Kwiatkowski S, Starowicz A, Milczarek O, Kulaga A. Posttraumatic Kluver-Bucy syndrome: description and comparison of two clinical cases [in Polish]. *Psychiatr Pol* 2010; 44:371–380.
90. Nakada T, Lee H, Kwee IL, Lerner AM. Epileptic Kluver-Bucy syndrome: case report. *J Clin Psychiatry* 1984; 45:87–88.
91. Anson JA, Kuhlman DT. Post-ictal Kluver-Bucy syndrome after temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:311–313.
92. Boronat S, Newberry P, Mehan W, Thiele EA, Duhaime AC. Kluver-Bucy syndrome after unilateral fronto-temporal resection in a child with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst* 2013; 29:1391–1394.
93. Tuleja E, Chermann JF, Sereni C, Hart G, Sereni D. Kluver Bucy syndrome, unusual consequence of excessively rapid correction of severe hyponatremia. *Presse Med* 2008; 37:975–977.
94. Kile SJ, Ellis WG, Olichney JM, Farias S, DeCarli C. Alzheimer abnormalities of the amygdala with Kluver-Bucy syndrome symptoms: an amygdaloid variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009; 66:125–129.
95. Mendez MF, Perryman KM. Neuropsychiatric features of frontotemporal dementia: evaluation of consensus criteria and review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:424–429.
96. Terburg D, Morgan BE, Montoya ER, et al. Hypervigilance for fear after basolateral amygdala damage in humans. *Transl Psychiatry* 2012; 2:e115.
97. Siebert M, Markowitsch HJ, Bartel P. Amygdala, affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease. *Brain* 2003; 126:2627–2637.
98. Becker B, Mihov Y, Scheele D, et al. Fear processing and social networking in the absence of a functional amygdala. *Biol Psychiatry* 2012; 72:70–77.
99. Bach DR, Hurlmann R, Dolan RJ. Unimpaired discrimination of fearful prosody after amygdala lesion. *Neuropsychologia* 2013; 51:2070–2074.
100. de Gelder B, Terburg D, Morgan B, Hortensius R, Stein DJ, van Honk J. The role of human basolateral amygdala in ambiguous social threat perception. *Cortex* 2014; 52:28–34.
101. Wiest G, Lehner-Baumgartner E, Baumgartner C. Panic attacks in an individual with bilateral selective lesions of the amygdala. *Arch Neurol* 2006; 63:1798–1801.
102. Hurlmann R, Wagner M, Hawellek B, et al. Amygdala control of emotion-induced forgetting and remembering: evidence from Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia* 2007; 45:877–884.
103. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amygdala in action: relating biological and social significance to autobiographical memory. *Neuropsychologia* 2011; 49:718–733.
104. Morgan B, Terburg D, Thornton HB, Stein DJ, van Honk J. Paradoxical facilitation of working memory after basolateral amygdala damage. *PLoS One* 2012; 7:e38116.
105. Brand M, Grabenhorst F, Starcke K, Vandekerckhove MM, Markowitsch HJ. Role of the amygdala in deci-

- sions under ambiguity and decisions under risk: evidence from patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia* 2007;45:1305–1317.
106. Tranel D, Hyman BT. Neuropsychological correlates of bilateral amygdala damage. *Arch Neurol* 1990;47:349–355.
 107. Potegal M, Yund B, Rudser K, et al. Mucopolysaccharidosis Type IIIA presents as a variant of Kluver-Bucy syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 2013;35:608–616.
 108. Braak H, Braak E. Projection neurons of basolateral amygdaloid nuclei develop meganeurites in juvenile and adult human neuronal ceroid lipofuscinosis. *Clin Neuropathol* 1987;6:116–119.
 109. Coan AC, Morita ME, Campos BM, Bergo FP, Kubota BY, Cendes F. Amygdala enlargement occurs in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis with early epilepsy onset. *Epilepsy Behav* 2013;29:390–394.
 110. Doucet GE, Skidmore C, Sharan AD, Sperling MR, Tracy JI. Functional connectivity abnormalities vary by amygdala subdivision and are associated with psychiatric symptoms in unilateral temporal epilepsy. *Brain Cogn* 2013;83:171–182.
 111. Pestana EM, Gupta A. Fluctuating Kluver-Bucy syndrome in a child with epilepsy due to bilateral anterior temporal congenital malformations. *Epilepsy Behav* 2007;10:340–343.
 112. Park HK, Kim KJ, Moon HJ, Kim SJ, Yun CH, Park SH. Kluver-Bucy syndrome with isolated bilateral hippocampal atrophy following status epilepticus. *J Epilepsy Res* 2012;2:10–12.
 113. Altenmuller DM, Zehender M, Schulze-Bonhage A. High-grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation-induced epileptic activity in the left temporal lobe. *Epilepsia* 2004;45:1640–1644.
 114. Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res* 2011;194:7–13.
 115. Klein-Koerkamp Y, Heckemann RA, Ramdeen KT, et al. Amygdalar atrophy in early Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2014;11:239–252.
 116. Mori E, Ikeda M, Hirono N, Kitagaki H, Imamura T, Shimomura T. Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999;156:216–222.
 117. Sepulcre J, Sabuncu MR, Becker A, Sperling R, Johnson KA. In vivo characterization of the early states of the amyloid-beta network. *Brain* 2013;136:2239–2252.
 118. Yao H, Liu Y, Zhou B, et al. Decreased functional connectivity of the amygdala in Alzheimer's disease revealed by resting-state fMRI. *Eur J Radiol* 2013;82:1531–1538.
 119. Braak H, Braak E, Yilmazer D, et al. Amygdala pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1994;88:493–500.
 120. van de Berg WD, Hepp DH, Dijkstra AA, Rozemuller JA, Berendse HW, Foncke E. Patterns of alpha-synuclein pathology in incidental cases and clinical subtypes of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(suppl 1):S28–S30.
 121. Halliday GM, Holton JL, Revesz T, Dickson DW. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol* 2011;122:187–204.
 122. Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:2431–2445.
 123. Yoshimura N, Kawamura M, Masaoka Y, Homma I. The amygdala of patients with Parkinson's disease is silent in response to fearful facial expressions. *Neuroscience* 2005;131:523–534.
 124. Tessitore A, Hariri AR, Fera F, et al. Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2002;22:9099–9103.
 125. Popescu A, Lippa CF, Lee VM, Trojanowski JQ. Lewy bodies in the amygdala: increase of alpha-synuclein aggregates in neurodegenerative diseases with tau-based inclusions. *Arch Neurol* 2004;61:1915–1919.
 126. Uchikado H, Lin WL, DeLucia MW, Dickson DW. Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:685–697.
 127. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, Martin-Sanchez FJ, Hamilton RL. Lewy bodies in the amygdala increase risk for major depression in subjects with Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67:660–665.
 128. Sahin HA, Emre M, Ziabreva I, Perry E, Celasun B, Perry R. The distribution pattern of pathology and cholinergic deficits in amygdaloid complex in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 2006;111:115–125.
 129. Bishop SJ, Duncan J, Lawrence AD. State anxiety modulation of the amygdala response to unattended threat-related stimuli. *J Neurosci* 2004;24:10364–10368.
 130. Somerville LH, Kim H, Johnstone T, Alexander AL, Whalen PJ. Human amygdala responses during presentation of happy and neutral faces: correlations with state anxiety. *Biol Psychiatry* 2004;55:897–903.
 131. Hare TA, Tottenham N, Galvan A, Voss HU, Glover GH, Casey BJ. Biological substrates of emotional reactivity and regulation in adolescence during an emotional go-nogo task. *Biol Psychiatry* 2008;63:927–934.
 132. Davey CG, Whittle S, Harrison BJ, et al. Functional brain-imaging correlates of negative affectivity and the onset of first-episode depression. *Psychol Med* 2014;1–9.
 133. Cullen KR, Westlund MK, Klimes-Dougan B, et al. Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adolescent depression. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1138–1147.
 134. Via E, Cardoner N, Pujol J, et al. Amygdala activation and symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2014;204:61–68.