TRABAJO DE INGRESO

Participación del sistema olfatorio en la regulación de la ingesta de alimentos.

ROSALINDA GUEVARA*
DAVID ERASMO GARCIA-DIAZ
LAURA LETICIA JIMENEZ-MONTUFAR

Se registraron potenciales provocados por estimulación del nervio vago cervical en el bulbo olfatorio (BO), hipotálamo lateral (HL) y la porción rostral del núcleo del tracto solitario (NTS). Se observó que el componente lento del potencial provocado registrado en el BO, correspondía a la capa periglomerular, en cambio el componente previo con una latencia de 4 ms, sólo era registrado en la capa profunda del bulbo olfatorio, probablemente correspondía a la actividad de la capa glomerular. Se encontró que el potencial provocado registrado a nivel del BO, por estimulación del nervio vago, era suprimido por la lesión del NTS, en cambio el potencial registrado en el HL, no sufría cambio alguno. Los resultados aquí presentados, apoyan la idea de una proyección visceral al BO con relevo en el NTS. Se discuten las implicaciones funcionales de esta vía.

Summary.

Evoked potentials in the olfactory bulb (OB), lateral hypothalamus (HL) and rostral portion of the nucleus of the tractus solitarius (NTS), were recorded after cervical vagus nerve stimulation. The slow component in the OB only was recorded in the periglomerular layer.

Electrolytic lesion of the NTS, abolished the evoked potentials in the OB by vagus nerve stimulation. The results of the present experiments indicate that the pathway from the vagus nerve to OB go into the NTS but probably not into the LH.

CLAVES: Bulbo olfatorio, Núcleo del tracto solitario, Hipotálamo, Conducta alimenticia, Vago.

Los procesos de aprendizaje juegan un papel importante en la regulación de la conducta de ingestión.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 5 de octubre de 1988.
*Académico numerario.

Todos los autores. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

Desde los trabajos de Pavlov,[1] se sabe que el alimento al ponerse en contacto con la orofaringe, desencadena la secreción de jugo gástrico. En experimentos realizados por este autor y utilizando olores como estímulos condicionantes, se observó que la presencia del olor, era capaz de desencadenar secreción salival. De estos resultados, Pavlov concluyó que estímulos como el olor, forman parte de la fase cefálica de la secreción gástrica. En nuestro laboratorio, en los últimos años, se han estudiado los mecanismo centrífugos de regulación de la vía olfatoria. En reportes previos,[2,3] hemos demostra-

do que la distensión gástrica genera señales que por vía del vago alcanzan la capa periglomerular del bulbo olfatorio (BO). Estos resultados, por lo tanto, señalan la presencia de agentes viscerales al bulbo olfatorio. Numerosos estudios con técnicas morfológicas y electrofisiológicas[4,5,6] han demostrado que el núcleo del tracto solitario (NTS) actúa como una estación de relevo de aferencias viscerales vagales. Se ha demostrado que el nervio vago esta formado en un 80 por ciento por fibras sensoriales y sólo el 20 por ciento, lo constituyen fibras motoras.[7,8]

El NTS, parece ser lugar de convergencia sensorial y visceral,[9] así, las porciones rostrales son áreas de proyección de la modalidad sensorial gustativa y las porciones caudales de aferencias viscerales del aparato digestivo, pulmonar y cardiovascular. Desde hace varios años se reconoce la existencia de glucoreceptores, periféricos y centrales,[10,11] se ha reportado que una elevación de los niveles de glucosa sanguínea, hacen descargar a estos receptores, originando que el pancreas, por vía del vago, secrete insulina. Por otra parte, disminución de los niveles sanguíneos de glucosa, ocasiona que los glucoreceptores hipotalámicos, por vía del vago, envíen información a la médula suprarrenal para que esta incremente la liberación de adrenalina y noradrenalina, lo que ocasionarían liberación de glucosa, desde el hígado. De estos resultados se desprende el importante papel jugado por los núcleos hipotalámicos en la regulación de la ingeta de alimentos; así, al núcleo hipotalámico lateral (HL) se le conoce como centro del apetito o saciedad y al núcleo hipotalámico ventromedial (HVM) como centro del hambre. Oomura y col.[12] han demostrado que estos núcleos mantienen interconexiones entre sí, estos autores observaron que la administración por vía sistémica de glucosa, incrementaba la descarga de las neuronas del centro de la saciedad, mientras inhibía a las neuronas del centro del hambre. En los últimos años, estos conceptos de hambre y saciedad, están perdiendo vigencia; en cambio, otras estructuras como el NTS, parecen ser capaces de responder también a cambios en la concentración circulante de glucosa. Otra de las estructuras asociadas a los mecanismos de regulación de la ingesta de alimentos, es el núcleo paraventricular (NPV), del cual se sabe que establece conexiones vidireccionales con el NTS, y su lesión ocasiona hiperfagia y obesidad.[13]

Es el propósito del presente trabajo, describir la vía de las aferencias viscerales que originadas en el estómago, alcanzan al bulbo olfatorio.

Material y métodos

Los experimentos fueron realizados en 20 ratas Wistar cuyos pesos oscilaron 230-280 g. Los animales fueron anestesiados con Hidrato de Cloral, 400 mg/Kg. de peso corporal. A todos lo animales se les practicaba una traqueotomía; a través de esta incisión, se disecaba el nervio vago para su estimulación, el tipo de electrotodo utilizado para la estimulación del nervio vago fue reportado previamente por nosotros.[14] Se registraron potenciales provocados por medio de electrodos concéntricos en las siguientes estructuras: núcleo del tracto solitario en las coordenadas P 11.0 con relación a bregma, L 1.5 a partir de la línea media y profundidad 7.5 mm, medida desde la superficie del cráneo; núcleo hipotalámico lateral (NHL), P 2.0, L 1.8 y H 7.0; las coordenadas de bulbo olfatorio (BO) fueron A 8.0; L 1.2 y H 3.5 mn. Se aplicaron estímulos con intensidades de 1-10 v; 0.2 ms de duración o bien, trenes de estímulos 40-60 Hz, durante 2 s. de duración. Las señales eléctricas fueron registradas con el equipo convencional; se utilizó una grabadora para almacenar las señales, las cuales eran analizadas posteriormente con la ayuda de un sistema computarizado.

Se marcaron los sitios de registro haciendo pasar corriente de DC negativas de 15-40 μ A durante 10 s. Al final de los experimentos se perfundía el animal, se extraían los cerebros los cuales eran guardados en una solución de formalina al 10 por ciento, pasado un periódo de 48 a 72 hrs., el cerebro era sometido a un proceso de congelación; se hacían cortes de 60 μ m, los cuales eran teñidos con violeta de cresilo, para localizar los sitios de estimulación y/o registro, con la ayuda de un atlas estereotáxico.

Resultados

La figura 1 muestra los potenciales provocados registrados en el BO, HL y porción rostral del NTS; después de la estimulación del nervio vago a nivel cervical, nos llamo la atención la presencia de una deflexión positiva temprana en el BO, como se señala con la flecha en el trazo superior. Los trazos son promedio de 20 barridos. Cuando el electrodo de registro se desciende al punto señalado en B, en la Figura 3, el cual corresponde a aproximadamente una profundidad equivalente a la capa granulosa del BO, desaparece el componente lento de aproximandamente 16 ms, y sólo queda presente el componente temprano de 4.0 ms (Véase Figura 2, trazo superior).

El trazo de enmedio de la Figura 1, corresponde al potencial registrado en el HL con una latencia de 3.5 ms, señalado por una flecha. En el trazo inferior correspondiente al registro en el NTS, se pueden apreciar 3 deflexiones positivas con latencia de 2, 5 y 7 ms.

La Figura 2, trazos inferior y medio, corresponden a los registros del NTS e HL, respectivamente

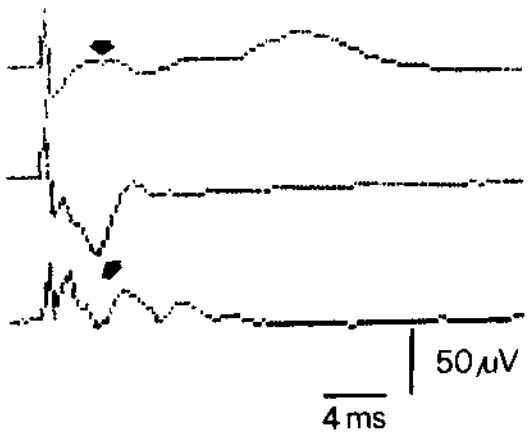

FIGURA 1. Trazo superior, potencial provocado en la capa periglomerular del BO por estimulación del neravio vago. Trazo de enmedio, HL; y trazo inferior, registro en la porción rostral del NTS. Cada registro es el promedio de 20 trazos. Calibraciones: 4 ms y 50 uv.

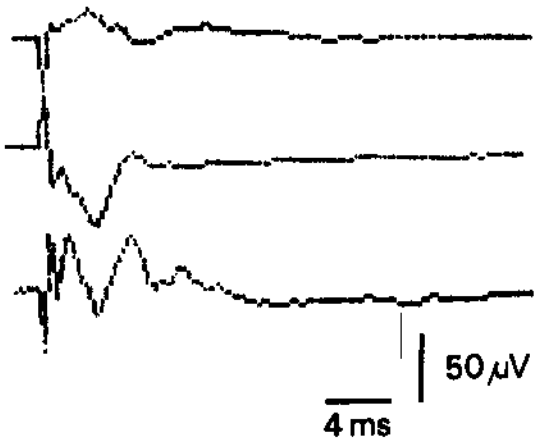

FIGURA 2. Trazo superior, potencial provocado registrado en la capa granulosa del BO por estimulación del nervio vago; trazo de enmedio, HL; y trazo inferior, registro en la porción rostral del NTS. Cada registro es el promedio de 20 trazos. Calibraciones: 4 ms y 50 uv.

por estimulación del nervio vago, la mayor amplitud de los componentes del potencial provocado en el NTS, pueden explicarse quizá, al cambio en la orientación del electrodo.

El electrodo que registraba el potencial provocado en el NTS, por estimulación del vago, fue utilizado como electrodo de estimulación para probar si

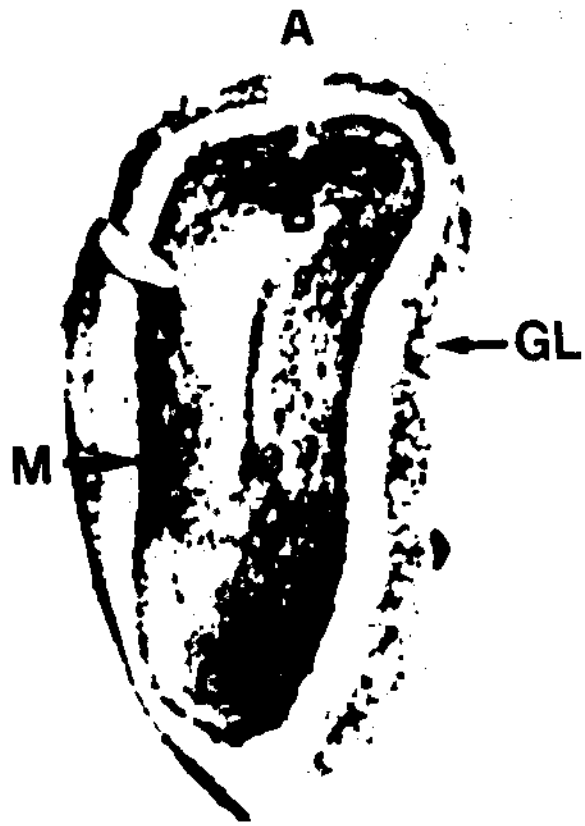

FIGURA 3. Foto micrografía del BO, donde se señalan los sitios de registro por estimulación del vago. A) capa periglomerular; y, B) capa granulosa. GL: capa glomerular; GR, capa granulosa; M: capa de células mitrales.

se evocaba una respuesta tanto en BO como en HL; se encontró que la respuesta en el HL correspondía a un potencial con latencia de 3.5-4.5 ms y en el BO, la latencia promedio del pico era de 7.5-8.5 ms, como se aprecia en la Figura 4, trazo superior registro en el BO, trazo inferior, registrado en el HL.

En un grupo de animales se procedió a practicar lesiones del NTS (haciendo pasar corriente con intensidad de 5 mA, durante 5 s. para cada polaridad), y observar el efecto sobre las potenciales provocadas en el BO y HL, la Figura 5 muestra la extensión de la lesión en el NTS y en la Figura 6 se observan los resultados, en la parte superior el potencial provocado en el BO, HL y NTS por estimulación del nervio vago antes de la lesión; en la parte inferior, el efecto de la lesión electrolítica del NTS, 5 minutos después. Obsérvese que el potencial lento en el BO ha desaparecido, trazo superior, así como los componentes 2 y 3 del NTS, en cambio el potencial en el HL, persiste.

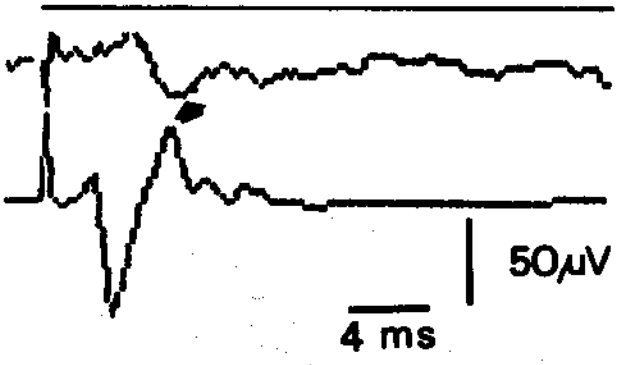

FIGURA 4. Potenciales provocados por estimulación del nervio vago registrado en el BO (capa granulosa), trazo superior; HL, trazo de enemdio; y, NTS, trazo inferior. Calibraciones: 4 ms; 50 uv.

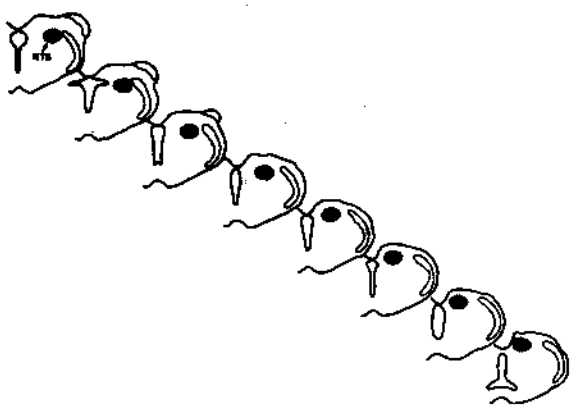

FIGURA 5. Representación esquemática que muestra la extensión de la lesión del NTS.

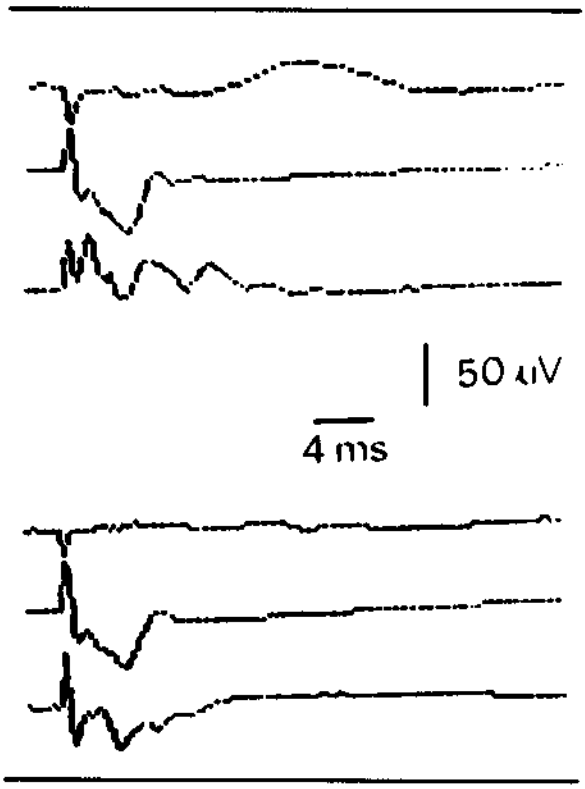

FIGURA 6. En la parte superior, se muestra el registro control de potenciales provocados registrados por estimulación del nervio vago en BO, HL y NTS, de arriba a abajo respectivamente. En la parte inferior, el registro hecho en las mismas estructuras después de la lesión del NTS. Obsérvese la desaparición del potencial provocado en el BO. Calibraciones: 4 ms; 50 uv.

Discusión.

Estos resultados demuestran y confirman la presencia de aferentes viscerales al BO. En experimentos previos reportados por nosotros,[2,3] se demostró que la lesión del vago abolía el efecto de la distensión gástrica sobre las neuronas del bulbo alfatorio. La latencia del componente temprano del BO por estimulación vagal, es aún difícil de explicar. Anderson y Berry[4] reportaron en gatos la existencia en el vago de 3 grupos de fibras con velocidades de conducción de 50, 13 y 8 m/s. Nosaka[15] en ratas reporta velocidades de conducción de 0.5 a 2 m/s, estos datos nos hacen suponer que éstas podrían ser el tipo de fibras que conducen la información sensorial al BO. En un trabajo previo[16] utilizando la técnica de la peroxidasa del rábano, demostramos la presencia de neuronas marcadas en el NTS; después de haberla inyectado en el tubérculo olfatorio, no se encontraron neuronas marcadas en el NTS; si la peroxidasa se aplicaba en el BO, estos resultados indican la presencia de vías con 1 ó 2 sinapsis al BO.

La latencia del vago al NTS, nos reporta 7 ms y del NTS al BO 8 ms, la suma de estas latencias es el equivalente a la registrada en el BO por estimulación del vago. Estos resultados aunados a las observaciones encontrados de la abolición del potencial registrado en el BO después de la lesión electrolítica del NTS, apoyan la presencia de una vía visceral con relevo en el NTS y que proyecta al BO. Queda aún por aclarar el papel de los núcleos hipotalámicos en esta proyección.

Existen evidencias experimentales de proyección del NTS al NPV.[17] En un estudio reciente,[18,19] encontramos convergencia de influencias viscerales y sensoriales (olfatorias y gustativas) en el NPV y en el NTS. Todos estos resultados nos permiten sugerir que en la vía de proyección visceral al BO, pueden existir niveles de integración, uno de los cuales

pudiera ser el NTS y/o el hipotálamo. Es indudable que la información sensorial que llega al BO, alcanza el hipotálmo y de aquí proyecta al NTS, el cual a su vez deberá enviar información, tanto a los efectores, estómago, páncreas, hígado, como a los receptores, gusto, olfato, para mantener la homeostasis del sistema.

REFERENCIAS

1. PAVLOV, I. P.: *Conditioned reflexes* (traducido por G. Ansep). Oxford. Oxford University Press. 1927.
2. GARCIA-DIAZ, D. E.; AGUILAR-BATURONI, H. U.; GUEVARA-AGUILAR, R. y WAYNER, M. J.: *Vagus nerve stimulation modifies the electrical activity of the olfactory bulb.* Brain Res. Bull. 1984; *12:* 529.
3. GARCIA-DIAZ, D. E.; AGUILAR-BATURONI, H. U.; GUEVARA-AGULAR, R. y WAYNER, M. J.: *Olfactory bulb neurons respond to gastric distension.* Brain Res. Bull., 1985; *15:* 661.
4. ANDERSON, F. D. y BERRY, C. M.: *An oscillographic study of the central pathways of the vagus nerve in the cat.* J. Comp. Neurol 1956: *106:* 163.
5. LOEWY, A. D. y BURTON, M.: *Nuclei of the solitary tract: Efferent projections.* J. Comp. Neurol. 1978; *181:* 421.
6. PORTER, R.: *Unit responses evoked in the medulla oblongata by vagus nervous stimulations.* J. Physiol. 1963; *168:* 717.
7. AGOSTONI, E.; CHINNOCK, J. E.; DALY, M. DE B. y MURRAY, J. G.: *Functional and histological studies of the vagus nerve and its brances to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat.* J. Physiol. 1957; *135:* 182.
8. MEI, N.; CONDAMIN, M. y BOYER, A.: *The composition of the vagus nerve in the cat.* Cell. Tissue Res., 1980; *209:* 423.
9. NORGREN, R.: *The central organization of the gustatory and visceral afferent systems in the nucleus of the solitary tract.* En: DATSUKI, Y., NORGREN, R. y SATO, M. (EDS): *Brain Mechanisms of Sensation.* Nueva York. John Wiley and Sons, 1981. Pág. 143.
10. MEI, N.: *Vagal glucoreceptores in the small intestine fo the cat.* J. Physiol., 1978; *282:* 485.
11. RUSSEK, M.: *Participation of hepatic glucoreceptors in the control of intake of food.* Nature. 1963; *197:* 79.
12. OOMURA, Y.; KIMURA, K.; OOYAMA, H.; MAEO, T.; IKI, M. y KUNIYOSHI, N.: *Reciprocal activities of ventromedial and lateral hypothalamus area of cats.* Science. 1964; *143:* 484.
13. SHOR-POSNER, G.; AZAR, A. P.; INSIGNE, S. y LEIBOWITZ, S. F.: *Deficits in the control of food instance after hypothalamic paraventricular nucleus lesions.* Physiol. Behav. 1985; *35:* 883.
14. BARONE, F. C.; WAYNER, M. J.; AGUILAR-BATURONI, H. U. y GUEVARA-AGUILAR, R.: *A bipolar electrode for peripheral nerve stimulation.* Brain Res. Bull 1979; *4:* 381.
15. NOSAKA, S.; KAMAIKE, T. y YOSUNAGA, K.: *Central vagal organization in rats: An electrophysiological study.* Exp. Neural. 1978; *60:* 405.
16. GUEVARA-AGUILAR, R.; DONATTI-ALBARRAN, O. A.; SOLANO-FLORES, L. P. y WAYNER, M. J.: *Nucleus to the tractus solitarius projections to the olfactory tubercle: An HRP study.* Brain Res. Bull. 1987; *18:* 673.
17. KANNAN, H. y KOIZUMI, K.: *Pathways between the nucleus tractus solitarius and neurosecretory neurons to the supraoptic nucleus: electrophysiological studies.* Brain Res., 1981; *213:* 17.
18. GUEVARA-AGUILAR, R.; JIMENEZ-MONTUFAR, L. L.; GARCIA-DIAZ, D. E.; WAYNER, M. J. y ARMSTRONG, D. L.: *Olfactory and visceral projections to paraventricular nucleus.* Brian Res. Bull., 1988; *20:* 799.
19. GARCIA-DIAZ, D. E.; JIMENEZ-MONTUFAR, L. L.; GUEVARA-AGUILAR, R. y WAYNER, M. J.: *Olfactory and visceral projections to nucleus tractus solitarius.* Brain Res. Bull. En prensa.

Nota Este trabajo fue apoyado en parte por el patrocinio: ICEXCNA-050328 CONACYT

COMENTARIO OFICIAL

ALBERTO GUEVARA-ROJAS*

El trabajo que acabamos de escuchar y que presenta la doctora Rosalinda Guevara al ingresar a nuestra Corporación, describe un experimento que confirma que las fibras aferentes del vago conducen información sobre el grado de distención de la pared gástrica que se proyecta al bulbo olfatorio. Experimentos previos de la autora, así lo indicaban y el presente demuestra además, que esa proyección incluye un relevo de los impulsos en el núcleo del haz solitario. El que a este núcleo confluyan además impulsos sensoriales y olfatorios, así como información aferente originada en sensores viscerales se interpreta como un indicio de que ahí puede integrarse esa información sensorial con inlfuencias hipotalámicas. Estas a su vez le permitirían al núcleo del haz solitario regular mediante los mensajes eferentes apropiados, tanto la información de los sensores gustativos, olfatorios y viscerales, como la actividad gástrica, pancreática y hepática contribuyendo así a la homeostasis del proceso digestivo. Esta postulación ofrece interesantes perspectivas que la doctora Guevara seguramente ya está explorando. Como área de influencia sensitiva y visceral, con internunciales que le pueden permitir influendistinguido grupo académico. En este caso, además implica una especial satisfacción porque me convierte, primero, en el vector de la opinión de nuestra Academia que confirma ahora la aceptación de cias modulatorias sobre la actividad simpática y parasimpática, el núcleo del haz solitario, en efecto, quizá represente finalmente un dispositivo regulador de ciertos aspectos de la actividad motora y secretora del tubo digestivo.

Esta contribución de la doctora Guevara, representa otro eslabón en su ya larga y fructífera encuesta sobre las otras áreas y procesos a cargo del sistema nervioso central.

Su asociación con el grupo del Dr. Carlos Alcocer al iniciar sus estudios en la Facultad de Medicina, le dió la oportunidad tanto de descubrir su interés en la investigación experimental, como dar, desde luego, sus primeros pasos en el campo de la fisiología de la olfación.

Así puedo apreciar la importancia que tiene este sentido en los animales macrosomáticos y de ahí su interés en los aspectos conductuales del olfato tan manifiestos en ciertos animales de laboratorio, como los gatos y las ratas. De ahí también su interés en las relaciones funcionales del bulbo olfatorio con otras estrucutras neurales, lo que ha sido fuente de su nutrida contribución a congresos nacionales e internacionales y a sus numerosas publicaciones en revistas importantes.

Ocupar este podio siempre constituye un honor porque permite la expresión de alguna idea ante un un nuevo miembro. Además, porque a ese nuevo miembro a quien doy la bienvenida, le tengo una especial estimación por los ya largos años en que he podido admirar su trabajo.

* Académico titular.