

11281
Zej
①

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FISILOGIA

UN ESTUDIO DE LAS PROYECCIONES DE LOS NUCLEOS

HIPOTALAMICOS AL SISTEMA OLFATORIO

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS

BIOMEDICAS - FISILOGIA

PRESENTA: ROSALINDA GUEVARA GUZMÁN

MÉXICO, D.F.

1982

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CAPITULO I

Introducción

Una de las operaciones fundamentales en la integración sensorial es la modulación de la actividad aferente, en función de las características de los estímulos ambientales y de las condiciones de actividad nerviosa central. Según Bullock (1977) integración es el proceso útil al sistema nervioso central que consiste en generar los mensajes de salida, en un momento dado, en función de las señales de entrada, de las condiciones presentes y de la historia previa.

La modulación directa sobre las vías sensoriales se establece desde las etapas más periféricas de la integración, es decir, sobre la propia actividad de los receptores (Livingstone, 1959). También los interoceptores son influidos por diversos mecanismos que hacen variar las condiciones de su estimulación por los agentes, en este caso del medio interno.

Las influencias centrífugas reguladoras que actúan sobre la actividad sensorial, forman parte de circuitos reflejos que intervienen, a la manera de los llamados circuitos de retroactivación proponemos el término "recurrencia" como equivalente del "feed-back" del idioma inglés. En el esquema funcional de los procesos realizados por el sistema nervioso, el arco reflejo, es en verdad un sistema cerrado por cuanto que la actividad iniciada en el receptor, conducida al centro donde será integrada y que, al culminar con la respuesta del efector,

tiene siempre como resultado la modificación de la actividad receptora. En todos los fenómenos de percepción sensorial, además de las cadenas neuronales que conducen los impulsos sensitivos, interviene un conjunto de estructuras moduladoras de la señal sensorial, tales como: el iris y los párpados, el pabellón auricular y la cadena de huesecillos del oído medio, que existen anexas a los órganos de los sentidos denominados "pararreceptores". Desde hace años se ha propuesto el término "pararreceptor" para designar aquellas estructuras que se localizan al lado de los receptores y que modifican la entrada de la información; y son efectores del sistema nervioso (Alcocer-Cuarón, C. comunicación personal). Naquet y cols. (1960) demostraron que las variaciones en el diámetro pupilar modifican la excitabilidad de la retina, ya que las variaciones en el diámetro pupilar, concomitantes a las fluctuaciones de la actividad neural, determinan variaciones en la cantidad de luz que alcanza la retina. Son así los medios conductores y los efectores acoplados a ellos, algunos de los múltiples mecanismos reguladores de la percepción sensorial; colocados antes de la entrada de información, adecuando la señal para la iniciación de las respuestas receptoras, que dan lugar a modificaciones directas de los estímulos (Alcocer-Cuarón y Aréchiga, H., 1968).

Es posible que todas las modalidades sensoriales posean una regulación de los mecanismos aferentes que empieza desde el receptor mismo por medio de un doble mecanismo: 1) directa, sobre el receptor y la cadena neuronal aferente; 2) o bien a través de estructuras pararrecep

toras. Así Guzmán-Flores y cols. (1960) y Fernández Guardiola y cols. (1961), demostraron el importante papel de los músculos del oído medio y el proceso ciliar (estructuras parareceptoras) en los procesos de habituación; este doble efecto deberá ser sinérgico y estar integrado a nivel de las neuronas que gobiernan la actividad de estos efectores. Como ejemplo está la acción que hemos demostrado (Guevara-Aguilar y cols. 1973), acerca de la actividad de la vía olfatoria que es modulada por la formación reticular bulbar, el área correspondiente a los centros respiratorios. En la modulación de los receptores participan de modo fundamental los niveles superiores de integración nerviosa, los cuales actúan mediante vías centrífugas. Hay antecedentes anatómicos que están en favor de la presencia de fibras centrífugas que terminan en los receptores de las diversas modalidades sensoriales (Hunt y Kuffer, 1951, Lowenstein, W.R., 1956), estas fibras modifican la transmisión de los impulsos aferentes. Aproximadamente el 10% o más del número total de fibras aferentes sensoriales, están relacionadas con el control centrífugo de los receptores sensoriales (Livingston, 1959).

El sistema olfatorio se encuentra bajo diversos mecanismos de modulación, siendo que el sistema olfatorio está relacionado con los procesos conductuales tales como la ingestión de alimentos, la conducta sexual, etc. y el hipotálamo a su vez está relacionado con estas mismas conductas, parecía lógico pensar que debería existir una vía que las interconectara. Es el propósito de este trabajo establecer con diferentes técnicas tanto electrofisiológicas como morfológicas la presencia de esta vía.

Para ello iniciaremos nuestro estudio haciendo una descripción anatómico-funcional de los diferentes núcleos hipotalámicos, a continuación mencionaremos las características morfológico-funcionales del sistema olfatorio. Se describirán las diferentes técnicas usadas para finalmente relatar los resultados obtenidos. Algunos de estos han sido ya publicados; nuestro grupo lleva más de 10 años de trabajo, encaminados a estudiar los diferentes mecanismos de modulación del sistema olfatorio.

DESARROLLO HISTORICO DE LA ORGANIZACION ANATOMICA DEL HIPOTALAMO

Nuestro conocimiento acerca de las funciones hipotalámicas se ha transformado naturalmente en las últimas décadas. El término hipotálamo o región hipotalámica fue primeramente usado por Hiss (1895) y posteriormente por Kolliker (1896) y Edinger (1896). Sin embargo es notoria la multiplicidad de nombres usados por los diferentes investigadores para las mismas estructuras hipotalámicas, dificultad que se añade al número considerable de especies usadas. Todo ello dificulta según la evolución de los conceptos sobre ésta región del sistema nervioso. El primer conocimiento histológico que se tuvo de la región que rodea el tercer ventrículo es el debido a Zichen (1906). Posteriormente Ramón y Cajal (1904) hizo aportaciones importantes, identificando varias formaciones nucleares como pertenecientes a la región hipotalámica.

Los núcleos infundibularis medialis descritos por Nissl (1913), corresponden a los hoy conocidos con el nombre de núcleos hipotalámicos ventromediales (NHVM). Esta misma denominación ha sido usada por Winkler y Potter (1914) en su atlas de gato.

Nissl (1913) utilizó el término de área hipotalámica lateral y Gurdjian en (1927) en su trabajo clásico del cerebro de la rata, lo denominó núcleo hipotalámico lateral (NHL). Ya en 1882 Ganser había llamado a ésta misma área núcleo del haz medio del cerebro.

El uso del término de área preóptica pareció deberse en gran parte a la influencia de Herrick (1892) y de Edinger (1896). Este último autor (1896), distinguió una área medial (periventricular) y una lateral, conocidas como región preóptica medial y región preóptica lateral. Gurdjian (1927) llamó área preóptica medial a la región que recibe fibras de la estriá medular y del tracto córtico-hipotalámico y, área preóptica lateral a la que formaría parte de los núcleos del haz del cerebro medio anterior.

Gansser (1882) y Edinger (1893) fueron los primeros en reportar radiaciones olfatorias que alcanzan el diencefalo y el cerebro medio. Ramón y Cajal (1904) fue el primero en rastrear fibras desde el septum y los núcleos olfatorios anteriores al hipotálamo.

Edinger (1893) es el autor del término de haz del cerebro medio anterior, término adoptado por Johnston (1915) y por Crosby (1917). En las descripciones más antiguas se le llamaba tracto septo-mesencefálico, en los últimos años ha recibido un sin número de denominaciones; Fascículo telencefálico medial, Haz longitudinal basal, Fascículo basal olfatorio, Haz prosencefálico medial (HPM) y sería este último el que nosotros usaremos cuando hagamos mención a él.

El estudio de la organización del hipotálamo, pertenece enteramente al siglo XX. Se ha considerado al hipotálamo como una de las estructuras que participan en procesos vitales y estados conductuales esenciales, algunas veces denominados "estados reguladores homeostáticos"; entre estos podemos mencionar; el hambre, la sed, la regula-

ción de la temperatura, la reproducción y varios estados afectivo-emocionales, mecanismos de sueño y vigilia y regulaciones neuroendocrinas.

Funciones:

Antes de 1900 se tenía una idea muy vaga de las funciones del área cerebral que rodea al tercer ventrículo; estos conocimientos estaban basados más bien, en observaciones clínicas. Mohr (1840) fue el primero en describir una entidad clínica llamada obesidad hipotalámica, causada por un tumor hipofisiario que comprimía la base del cerebro en la región del hipotálamo. Otras observaciones clínicas fueron las realizadas por Rokitansky (1824, 1846) quien notó que lesiones de la región que rodea al tercer ventrículo estaban asociadas con hemorragias gástricas o del tracto intestinal alto.

En 1890 Mauthner describió la somnolencia de la encefalitis epidémica asociada a lesiones del área justamente posterior a la silla turca. Después de las observaciones de Mauthner (1890), hubo un período de confusión en la interpretación de los síntomas atribuidos a trastornos del diencéfalo central o de la hipófisis misma. Es interesante hacer notar que en los estudios posteriores a la hipofisectomía, se enfocaba la atención sobre el hipotálamo mismo. Así, en 1901 Frolich describió el caso de un tumor de la hipófisis sin acromegalia, y el paciente presentaba también atraso en el desarrollo sexual y adiposidad. Este autor no distinguió entre síntomas debidos a un daño hipofisiario de aquellos que involucraban estructuras localizadas en la base del ce

rebros, diferentes a la hipófisis. Asimismo, Camus y Roussy (1913) produjeron el mismo tipo de alteración adiposogenital en perros hipofisectomizados, con daño del hipotálamo; sin embargo, no llegaron a hacer la confirmación histopatológica de la extensión del daño. No fue sino hasta que Baily y Bremer (1921) establecieron por primera vez que una lesión del área hipotalámica basal en perros, causaba un trastorno adiposogenital similar al descrito por Frolich (1901). En 1927 Smith reprodujo estos mismos resultados en la rata.

La fisiología experimental del hipotálamo fue inicialmente desarrollada por Karplus y Kreidel (1910), quienes observaron que la estimulación eléctrica de ésta área producía cambios en la frecuencia cardíaca, salivación, contracción de la vejiga y dilatación pupilar entre otras respuestas; parecía ser que el hipotálamo controlaba la actividad del sistema autónomo. Sus resultados fueron posteriormente confirmados y ampliados por Cannon (1915), Bard (1928), Hess (1932, 1951, 1954). Cushing (1932) describió la importancia del hipotálamo como un centro regulador de la función parasimpática. Beattie (1938) y Fulton (1949) consideraron que el hipotálamo podía ser dividido en una porción anterior parasimpática y una posterior simpática. Sin embargo este concepto actualmente está siendo modificado.

Fue Ranson (1939) y la escuela de la Universidad de Northwestern en los años 30s quienes usando técnicas combinadas de estimulación y lesión empezaron a fraccionar al hipotálamo dentro de áreas asociadas a diferentes procesos funcionales. En el libro publicado por Fulton en

1940, se consideraba al hipotálamo como parte de una serie de núcleos funcionales, capaces de influir en las funciones somáticas y autonómicas más caudales y al mismo tiempo, estando influenciado por niveles más rostrales del sistema nervioso central como la corteza cerebral.

El hipotálamo siempre ha estado asociado con las áreas olfatorias del cerebro anterior a través del HPM. La actividad de sus diferentes núcleos, durante mucho tiempo se consideró influida por estímulos olfatorios. La historia del hipotálamo en los últimos 50 años se basó en experimentación animal. Por ejemplo Bard (1928) encuentra que el área hipotalámica caudal está relacionada con el fenómeno de falsa rabia. En los 30s Hess demuestra además de sus estudios de conducta global en animales despiertos estimulados eléctricamente, que ciertas lesiones en el diencéfalo pueden causar una deficiencia en la atención a estímulos sensoriales. Esto apareció en la forma de una agnosia que ocurría contralateralmente en caso de lesión unilateral y bilateralmente en caso de lesión bilateral. Hess la denominó ceguera psicodiencefálica. Es interesante comparar esta ceguera psíquica tan rigurosamente examinada, con los experimentos de Kluver y Bucy (1939).

Estos últimos trabajos fueron los primeros en establecer una unión funcional entre el hipotálamo y las estructuras límbicas que se localizan en la pared medial del lóbulo temporal. Los estudios pioneros de Hess (1951) versaban sobre las respuestas de animales no anegresados por estimulación local cerebral de estructuras subcorticales particularmente el hipotálamo. Este autor reporta que sistemas neuro-

humorales como estos, altamente organizados pueden ser activados por electrodos implantados, resultando en una amplia variedad de patrones conductuales, que involucran al organismo como un todo.

Con referencia a la participación cortical en el control autonómico, Hess (1954) y otros han puntualizado que ciertos patrones conductuales simples pueden estar presentes en animales decorticados, aunque se carezca del poder de discriminación y la capacidad de adaptación al medio ambiente. Hess concluyó que el componente elemental de la experiencia subjetiva está presente aun en los animales decorticados.

Es ampliamente aceptado que el hipotálamo y la región preóptica participan en la regulación, producción de la secreción hipofisiaria, control de la temperatura, ingestión de alimentos, conducta de defensa y autoestimulación. Muchas de las funciones que el hipotálamo ejerce están relacionadas con ajustes conductuales a estímulos del medio interno y del externo; por ejemplo la conducta de agresión o de defensa del territorio puede ser producida por estímulos visuales u olfatorios; tal conducta depende del estado hormonal del animal (Floody y Pfaff, 1974).

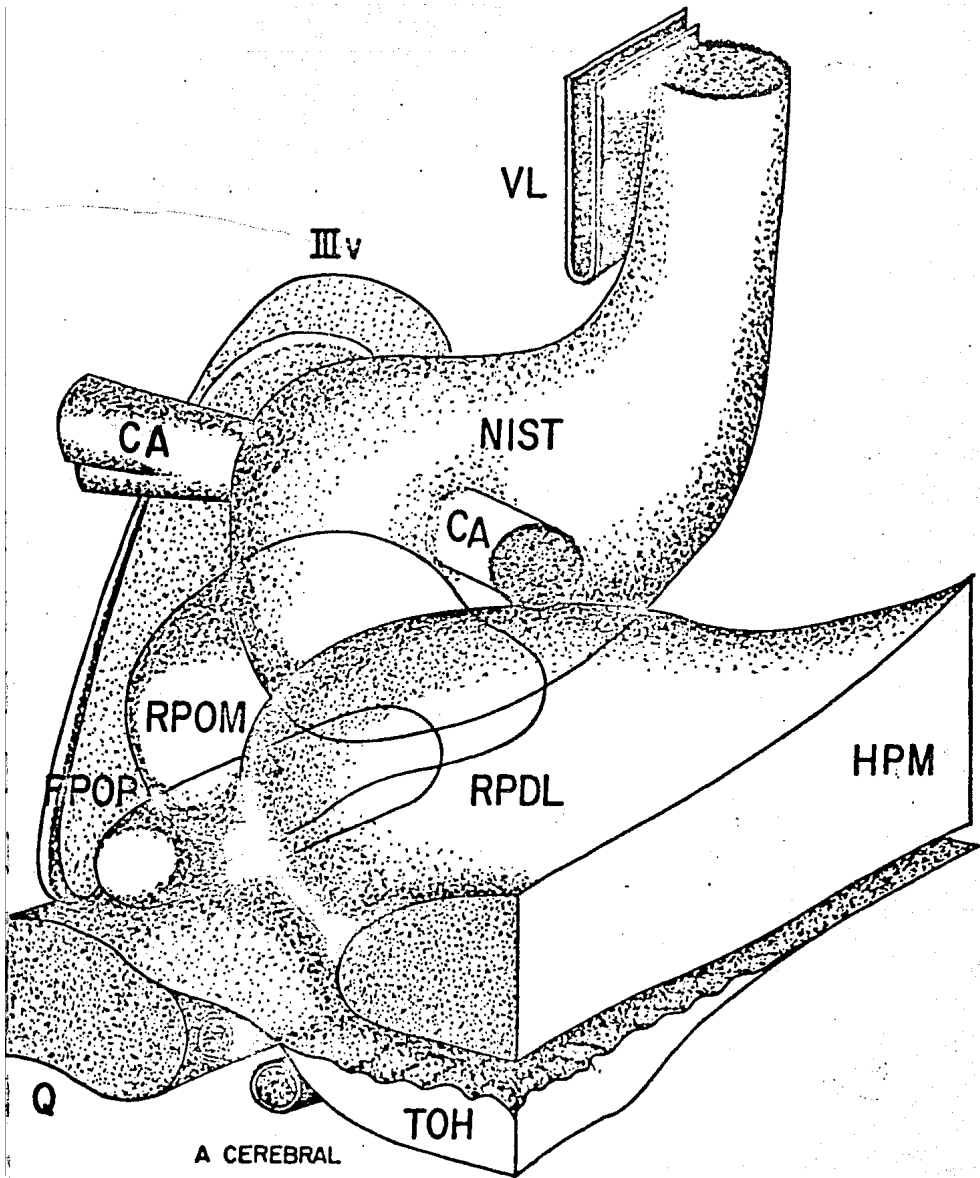
Aspectos morfológicos del hipotálamo

Los límites rostrales y caudales del hipotálamo están muy mal definidos, ya que el hipotálamo continúa sin ninguna demarcación especial, rostralmente, dentro del área preóptica lateral en frente del quiasma óptico y de la región paraolfatoria y caudalmente, dentro de la sustancia gris tegmental, particularmente dentro del área tegmental ventral de Tsai. Actualmente el hipotálamo lateral se considera como la exten

si ón rostral del área tegmental ventral de Tsai.

Con un criterio general, podemos considerar al hipotálamo dividido en tres porciones: un sector antero-posterior, esto es, una parte anterior o supraóptica, una lateral, un sector medio o tuberal y uno posterior o mamilar. Las figuras 1, 2 y 3 muestran en un dibujo esquemático los núcleos que conforman el hipotálamo. El HPM ocupa la parte más lateral a la columna descendente del fórnix. Esparcidos entre sus fibras hay células que le forman un lecho y que abarcan toda la longitud del hipotálamo. Las células de ésta área son de tamaño medio como podría esperarse dada su asociación con el tracto tan filogenéticamente antiguo como es el HPM.

Las neuronas de los núcleos hipotalámicos tanto lateral como medial presentan dendritas con pocas ramificaciones, las cuales se extienden a través de porciones considerables del tallo cerebral. En el núcleo hipotalámico ventromedial, se localizan células mono y bipolares involucradas en la secreción de la hipófisis anterior. El hipotálamo lateral está cubierto por el HPM, que tiene su origen tanto dentro como fuera del hipotálamo (Palkovitz y Zaborzky, 1979). La figura 4 y 5 muestran la distribución de las fibras que forman el HPM. Las dendritas del HL atraviesan este haz y los cuerpos neuronales se colocan perpendiculares a él. Estos cuerpos tienen formas triangulares, fusiiformes o esféricas con 2 o 3 arborizaciones dendríticas. Aproximadamente el 10% de los somas miden 50 μm y el 75% oscilan entre 15 y 25 μm y sólo el 5% tienen somas de 50 μm . Existe una gran simili-



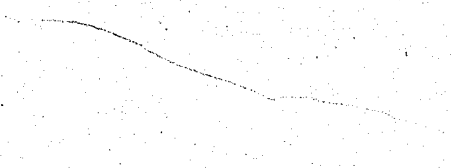


FIGURA 1

Representación esquemática de los núcleos que conforman al hipotálamo anterior y región preóptica. (Tomada de Morgane, P.J. and J. Pank-Sepp, *Anatomy of the Hypothalamus*, Vol. 1, 1979).

IIIv

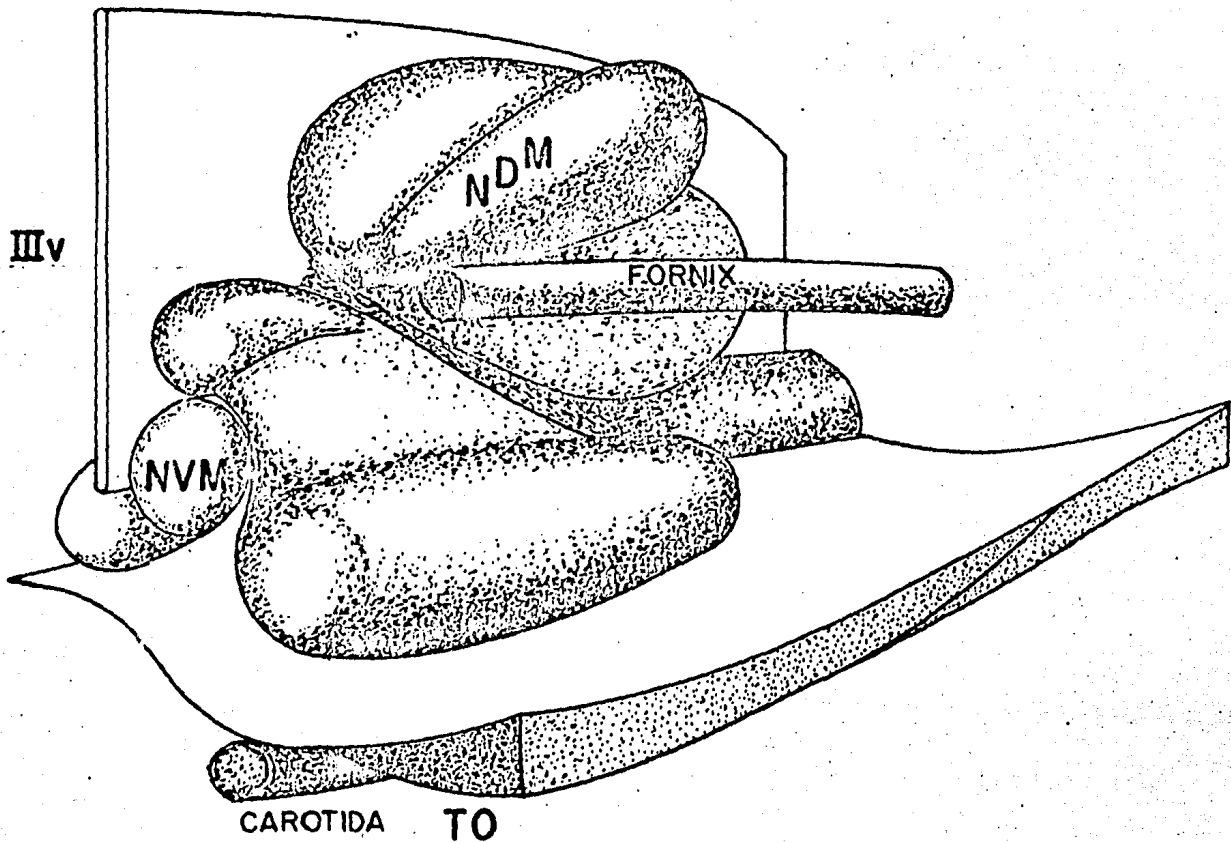


FIGURA 2

Representación esquemática de los núcleos que conforman al hipotálamo medial. (Tomada de Morgane, P.J. and J. Pank-Sepp, *Anatomy of the Hypothalamus*, Vol. 1, 1979).

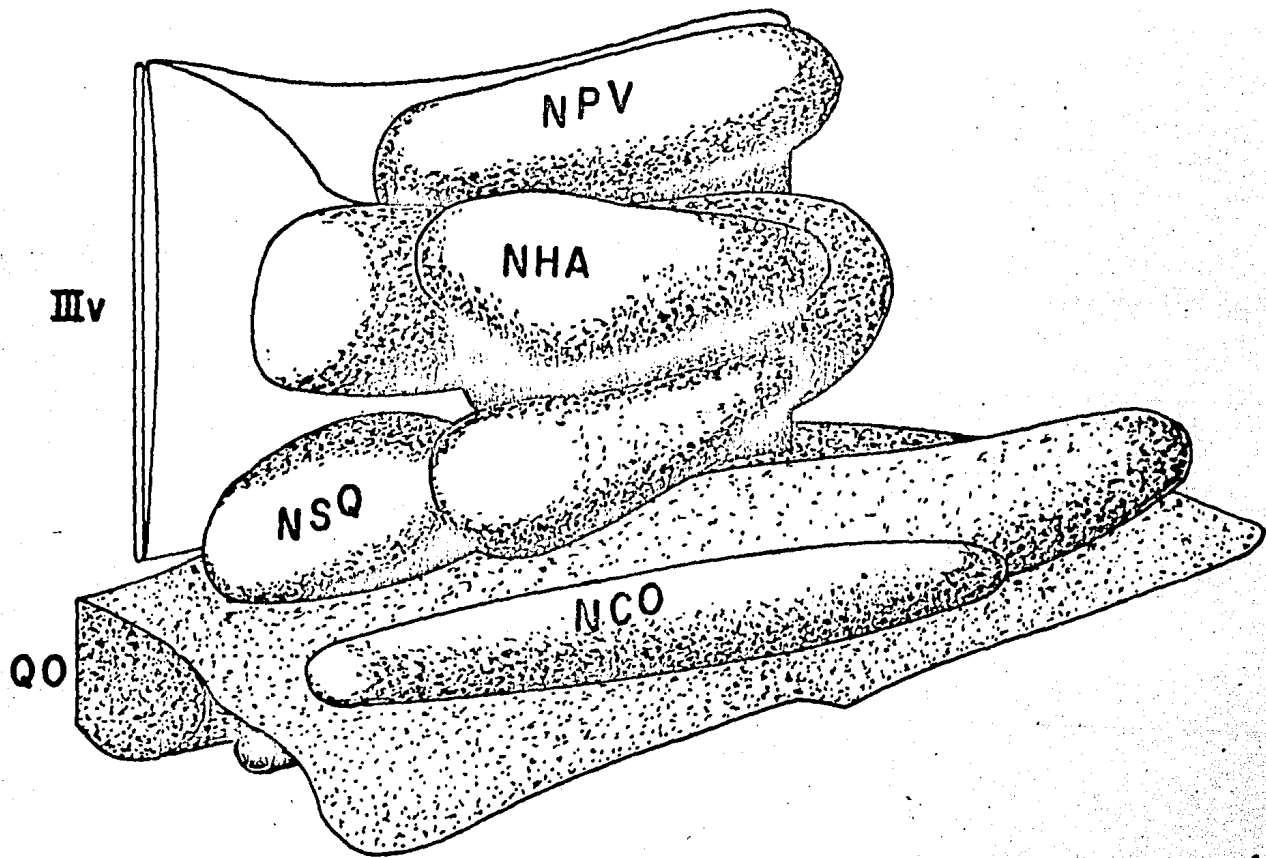


FIGURA 3

Representación esquemática de los núcleos que conforman al hipotálamo medial. (Tomada de Morgane, P.J. and J. Pank-Sepp, *Anatomy of the Hypothalamus*, Vol. 1, 1979).

ABREVIATURAS PARA FIGURAS 1,2 y 3

A. cerebral	arteria cerebral
CA	comisura anterior
HPM	haz prosencefálico medial
QO	quiasma óptico
NCO	núcleos supraópticos
NDM	núcleos dorsomediales
NHA	núcleo hipotalámico anterior
NIST	núcleos de la estría terminal
NPV	núcleos paraventricular
NSQ	núcleos supraquiasmáticos
RPDL	región preóptica dorsolateral
RPOM	región preóptica parte medial
RPOP	región preóptica periventricular
SPT	septum
TO	tracto óptico
VL	ventrículo lateral
IIIv	tercer ventrículo

tud, el tálamo lateral con la configuración dendrítica y axonal de la corteza reticular (Scheibel y Scheibel, 1958).

Los núcleos hipotalámicos ventromediales se caracterizan por que sus células se agrupan dentro de una área circunscrita, separada del resto del tálamo por una área acelular. Por otra parte sus dendritas no están confinadas a los núcleos, sino que radían en todas direcciones (Whithouse, 1973), lo que permite una interdigitación con arborescencias de otras áreas hipotalámicas. Esta zona sin somas que separa los núcleos hipotalámicos ventromediales del resto del hipotálamo está formada por axones y dendritas. Numerosos autores (Malone, 1916; Ranvier, 1904), consideraban a los núcleos hipotalámicos ventromediales como constituídos por un solo tipo de células, mientras que Murphy y Gaud (1969), Szentagothai y cols. (1972), reconocieron dos tipos de neuronas. La mayoría de las neuronas de los núcleos hipotalámicos ventromediales son de tipo I, muy similares a las que constituyen el tálamo lateral y el hipotálamo anterior, con somas esféricas o en forma de huso de 10 a 30 μm de diámetro, con 2 ó 3 dendritas primarias. El tipo II de células forma no más de 1 al 2% de la población total y se encuentran colocadas en la parte lateral del NHVM, sus somas tienen de 30 a 50 μm de diámetro con varias dendritas gruesas. El tipo II de los NHVM parece ocupar más espacio que el de los NHL o el tálamo anterior (NHA).

Conexiones hipotalámicas

El estudio del crecimiento de las conexiones hipotalámicas ha sido obtenido

utilizando numerosas técnicas: tanto neuroanatómicas como electrofisiológicas. Dentro de las primeras está el método de Marchi (1885) el cual está basado en la impregnación selectiva de las capas degeneradas de mielina; muchos autores lo han utilizado para conocer las conexiones intrahipotalámicas, donde abundan células de axón corto (Valverde, 1963; Szentagothai, 1964; Millhouse, 1969). El problema de ésta técnica es que ofrece poca selectividad y la sensibilidad no es suficiente para asegurar degeneración de terminales nerviosas.

El uso de la técnica de Nauta hizo posible seguir axones en degeneración tan lejos como las terminales (Guillery, 1957; Nauta, 1958), sin embargo ésta método está limitado a degeneración terminal fina. Wolf y Sutin (1966) con ésta técnica trazan degeneración ascendente siguiendo el HPM hasta el área próptica, septum (núcleos fimbriales) y algunas fibras degeneradas que alcanzan la corteza del cíngulo, después de haber lesionado el hipotálamo lateral. Llama la atención que estos autores no encontraran fibras degeneradas en el núcleo hipotalámico ventromedial. También se observaron fibras descendentes bilaterales hacia el área tegmental ventral de Tsai, cuerpos mamilares, hasta alcanzar los núcleos del raquídeo.

Los criterios para degeneración terminal de axones, con el método de Nauta, se basan en la presencia de fragmentos que semejan nidos o redes pericelulares; así como en la degeneración fina, tortuosa o de fragmentos degenerados, orientados al azar. En estudios con el método de Nauta se demostró también Cowan, Guillery y Powell (1964),

que la longitud de las fibras del HPM es variable; algunas avanzan sólo cortas distancias, mientras que otras se pueden extender desde el septum, en la porción rostral, hasta el cerebro medio en dirección caudal. Por otra parte, el método de Fink-Heimer combinado con microscopía electrónica permite observar los depósitos de gránulos de plata en los axones degenerados, aumentando así su densidad. Este método puede revelar en condiciones óptimas sólo el 20% de degeneración terminal e incluso haciendo observaciones con el microscopio electrónico. Cuando se trata de analizar axones que contienen monoaminas, el método de impregnación de plata, resulta poco adecuado, ya que tanto axones dopaminérgicos, noradrenérgicos como serotoninérgicos captan plata durante la degeneración. La principal ventaja del método de degeneración con microscopía de luz, es que las vías pueden ser seguidas por largas distancias y el patrón general de la degeneración puede ser reconocido en el área de terminación. Para el caso de los axones que captan la plata, no se puede asegurar si se trata de axones degenerados o de degeneración terminal; siendo difícil de distinguir el elemento postsináptico, así como las estructuras fims de las terminales sinápticas. Por ello, cuando se utiliza éste tipo de técnica es requisito utilizar además microscopía electrónica.

Otra de las técnicas utilizadas, es la autoradiografía, basada en el transporte anterógrado de proteínas marcadas; las proteínas incorporadas son transportadas por flujo axoplásmico. Muchas de las conexiones caudales de las neuronas paraventriculares rastreadas a centros

autonómicos del tallo cerebral y la médula espinal las cuales han sido descritas usando ésta técnica.

Una de las técnicas que está siendo recientemente utilizada, es la técnica de la peroxidasa del rábano; esta técnica no es específica para las aminas biogénicas, pero si se combina con localización inmunohistoquímica, nos permite detectar las enzimas que participan en la síntesis de monoaminas. Kristensson y Olson (1971) y LaVail y La Vail (1972) encontraron que la enzima peroxidasa del rábano (PR) era captada por los botones terminales y transportada intraaxonalmente, con lo cual podía ser usada como un marcador para estudiar vías axonales en dirección retrógrada. Utilizando la PR como una substancia trazadora de vías, se observó que inyectada dentro del tejido cerebral en solución, difundía fácilmente desde el sitio de la inyección LaVail y LaVail (1972), particularmente en la substancia gris no cortical. Administraciones tan pequeñas como 0.1 μ l por vía hidráulica, logran la difusión de la enzima por varios mm.

Es sin duda el método de fluorescencia el más adecuado para la demostración de terminales aminérgicas, Otra manera de hacer visibles las vías monoaminérgicas es administrando substancias químicas que aumenten los niveles de catecolaminas. La técnica de inmunofluorescencia ha permitido la identificación de neuronas catecolaminérgicas en el sistema nervioso central (dopaminérgicas, noradrenérgicas, adrenérgicas y serotoninérgicas). Actualmente ésta técnica ha ampliado el repertorio de identificación de neurotransmisores: como el ácido gama-

amino-butírico (GABA), la sustancia P, neurohormonas así como tractos de fibras.

El HPM tiene su origen tanto dentro del hipotálamo como fuera de él véase figura 4 y 5. Así, contribuyen los núcleos septales y olfatorios, las cortezas olfatorias, hipocampales y orbitofrontales (Valverde, 1965; Millhouse, 1969; Nauta y Haymaker, 1969). Estudios con histofluorescencia han identificado axones que contienen catecolaminas que provienen de varios núcleos del tallo y ascienden por el HPM para alcanzar el cerebro anterior (Lindvall y Bjorklund, 1974 a,b; Pal-kovits y cols. 1977 a, b.) Los núcleos preópticos y el hipotálamo medial envían información a través de este haz (Millhouse, 1969). Las colaterales de los axones del HPM establecen íntimo contacto con las dendritas del NHL, sin embargo numerosos estudios con técnicas de degeneración por lesión del HPM, mostraron pobres evidencias de degeneración en el NHL. Los estudios con histofluorescencia describen el componente ascendente del HPM sin dar detalle acerca de las terminaciones sinápticas en el NHL. Claro está que dicha técnica no es la adecuada para identificar fibras de paso o terminales. Da la impresión que el HPM es una vía "directa" sin salidas que conectan el tallo cerebral con el cerebro medio y anterior. Wolf y Sutin (1966) no encontraron degeneración ni en los núcleos olfatorios, ni en el bulbo olfatorio (BO) por lesión del NHL, sin embargo las lesiones amplias del NHL producen degeneración más allá del área preóptica dentro del tubérculo olfatorio. Otro autor que obtuvo resultados similares de degeneración en el tubér-

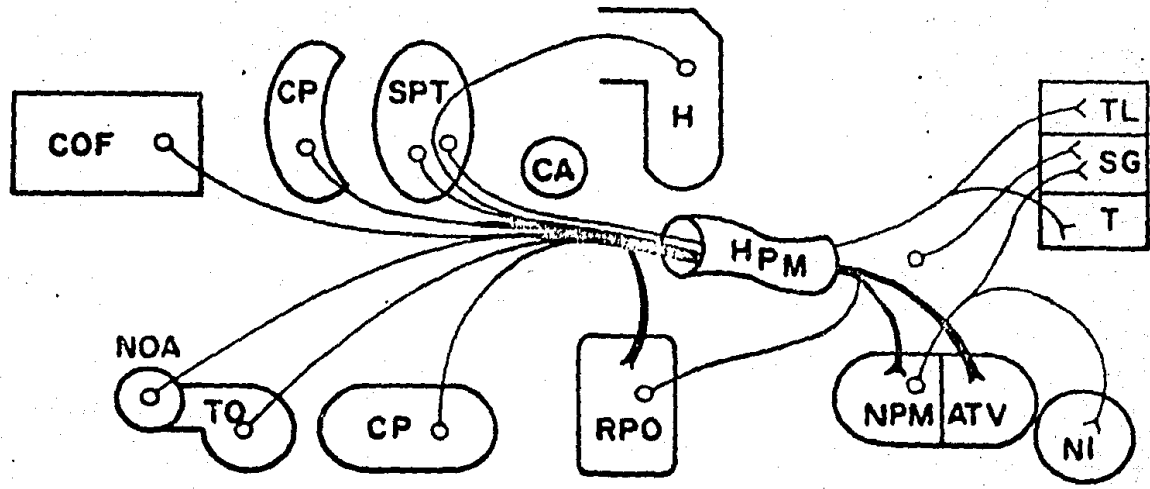
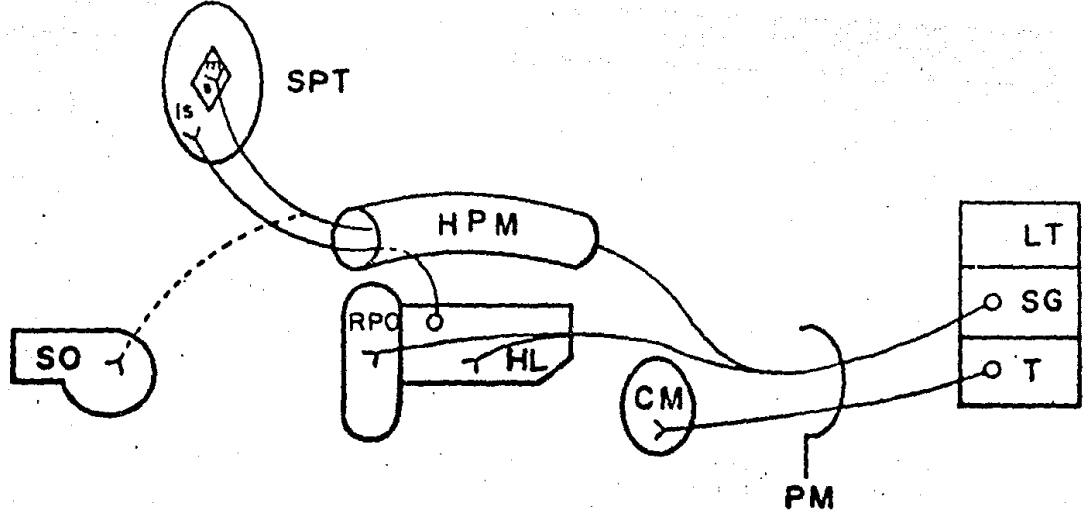


FIGURA 4

Conexiones del HPM

Esquema de las interconexiones del HPM (Tomada de Hamilton, Basic Limbic System Anatomy of the rat, 1976).

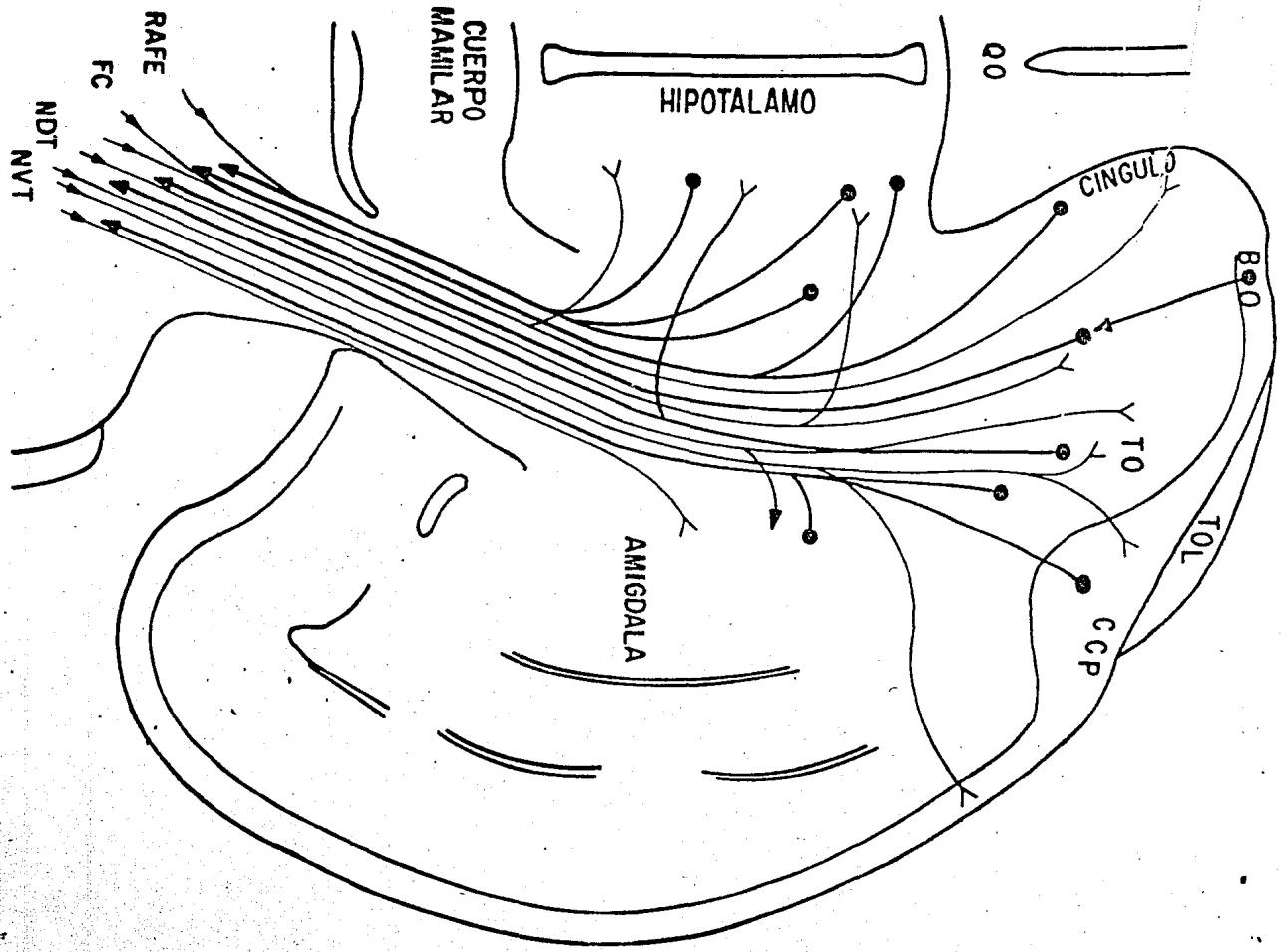


FIGURA 5

Conexiones del HPM

Esquema de las interconexiones del HPM (Tomadas del Basic Lymbic System Anatomy of the rat. Hamilton 1976).

ABREVIATURAS PARA FIGURAS 4 y 5

ATV	área tegmental ventral
CA	comisura anterior
CM	cuerpo mamilar
COF	corteza orbitofrontal
CP	corteza piriforme
H	hipocampo
HL	hipotálamo lateral
HPM	haz prosencefálico medial
LT, TL	área tegmental lateral
NI	núcleos interpeduncularis
NOA	núcleos olfatorios anteriores
NPM	núcleos premamilares
PM	pedúnculo mamilar
RPO	región preóptica
SG	substancia gris
SO	estructuras olfatorias
SPT	septum
T	tegmento
TO	tubérculo olfatorio

culo olfatorio fue Zyo y Ban (1963).

Heimer (1972) en sus estudios de degeneración terminal en el NHL, con lesiones practicadas a nivel de la corteza olfatoria, no encontró degeneración terminal en el NHL; ya que este autor sólo se circunscribió a lesionar la corteza olfatoria. Morin (1950) al hacer lesiones en el B O o en el pedúnculo olfatorio no encontró degeneración en el HPM. En los cerebros en los cuales la lesión se situaba en el tubérculo olfatorio (TO), las fibras degeneradas pasaban caudalmente dividiéndose en dos haces, uno que entraba a la estriá medular y que alcanza la habénula (tracto olfato-habenular) y otro que entra al HPM, este último grupo se distribuye por todo el hipotálamo. El número de fibras degeneradas disminuye caudalmente hasta desaparecen a nivel de los cuerpos mamilares.

Los axones de los núcleos del hipotálamo ventromedial se bifurcan cerca de su origen, dando ramas ascendentes y descendentes que emiten colaterales de longitud variada. Se supone que las colaterales cortas quedan dentro del núcleo, sirviendo para interrelacionar funcionalmente a las neuronas del NHVM. Szentagothai y cols. (1972) supusieron que el principal origen de las conexiones intrahipotalámicas se localizaba en el NHVM. Encontraron que al hacer lesiones de estos núcleos se observan axones degenerados en todo el hipotálamo ipsilateral, los cuales cursan a través de la comisura supraóptica al hipotálamo lateral contralateral. Conrad y Pfaff (1976) y Saper y cols. (1976), obtuvieron resultados similares usando la téc

nica de autoradiografía. Asimismo, se han descrito conexiones descendentes en el área tegmental ventral y en la formación reticular pontina. De acuerdo a los resultados de Palkovits y cols. (1977 b) en el locus coeruleus y otros grupos del tallo cerebral se originan axones que contienen norepinefrina, que luego se incorporan al HPM. A ciertos niveles, estos axones abandonan el HPM continúan en una dirección medial para terminar en el NHVM y en otras porciones del hipotálamo mediobasal.

MCBride y Sutin (1976) utilizando la técnica de la peroxidasa del rábano (PR) y el flujo axoplásmico anterógrado de aminoácidos tritiados, identificaron axones que se originan en la formación reticular pontina ipsilateral y ascienden a través del HPM a los núcleos HVM, para terminar a todo lo largo de ellos. Estos axones se caracterizan por su abundancia de botones "en passant".

El HPM es el sistema más importante de fibras que conectan el hipotálamo con el sistema límbico por numerosas vías ascendentes y descendentes. También contienen fibras de paso que conectan las partes rostrales y caudales del sistema límbico y que pasan a través del hipotálamo sin hacer contactos sinápticos. El HPM no es un haz compacto, sino que se extiende por todo el HL. Los axones del HPM terminan sobre un buen porcentaje de neuronas del núcleo hipotalámico lateral.

nica de autoradiografía. Asimismo, se han descrito conexiones descendentes en el área tegmental ventral y en la formación reticular pontina. De acuerdo a los resultados de Palkovits y cols. (1977 b) en el locus coeruleus y otros grupos del tallo cerebral se originan axones que contienen norepinefrina, que luego se incorporan al HPM. A ciertos niveles, estos axones abandonan el HPM continúan en una dirección medial para terminar en el NHVM y en otras porciones del hipotálamo mediobasal.

MCBride y Sutin (1976) utilizando la técnica de la peroxidasa del rábano (PR) y el flujo axoplásmico anterógrado de aminoácidos tritiados, identificaron axones que se originan en la formación reticular pontina ipsilateral y ascienden a través del HPM a los núcleos HVM, para terminar a todo lo largo de ellos. Estos axones se caracterizan por su abundancia de botones "en passant".

El HPM es el sistema más importante de fibras que conectan el hipotálamo con el sistema límbico por numerosas vías ascendentes y descendentes. También contienen fibras de paso que conectan las partes rostrales y caudales del sistema límbico y que pasan a través del hipotálamo sin hacer contactos sinápticos. El HPM no es un haz compacto, sino que se extiende por todo el HL. Los axones del HPM terminan sobre un buen porcentaje de neuronas del núcleo hipotalámico lateral.

Vías descendentes

Se ha demostrado que las fibras descendentes del HPM se originan en el TO, corteza piriforme (CP) y núcleos olfatorios anteriores (NOA). Los resultados de autoradiografía confirman que la mayoría de las fibras olfatorias descendentes se originan en las grandes neuronas de la capa tercera del TO (Broadwell, 1975). Las fibras que se originan en el área septal, la CP y en el núcleo acumbens entran al hipotálamo como un sistema de fibras que se extiende y ocupa la parte lateral de la región preóptica. Hay dos haces de fibras del HPM: uno medial, rico en células (área preóptica lateral) y uno lateral que sólo pasa a través de la región preóptica. El HPM ocupa todo el hipotálamo anterior, su borde medial alcanza un plano perpendicular que pasa a través del fórnix y otro lateral que alcanza el área amigdaloides. La mayor parte de las fibras que ascienden desde el tallo cerebral alcanzan al hipotálamo a través del HPM.

Los impulsos olfatorios que alcanzan al hipotálamo lo hacen en forma indirecta; a través del TO (Scott y Chafin, 1975; Scott y Leonard, 1971), de la amígdala (tracto olfato-amígdala-hipotálamo), vía la estría terminal (Heimer, 1975).

También la vía amígdalo-fugal ventral se proyecta topográficamente al hipotálamo, ya que pasa a través de la región anterior del HPM. Un grupo importante de estas fibras se origina en la corteza piriforme y periamigdaloides, estas últimas fibras pasan a través del HPM sin hacer contacto con el hipotálamo. Una gran mayoría

de fibras olfatorias viajan en el HPM para unirse a la estría medular. Con la técnica de impregnación de plata pueden ser seguidas hasta la habénula (Ban y Zyo, 1962); se supone que estas fibras no se originan de células localizadas en el área del HPM sino que son colaterales de los axones de las fibras olfatorias descendentes dentro del HPM. Observaciones con el microscopio electrónico demuestran que estas fibras sólo pasan por los núcleos habenules laterales y entran, terminando en los núcleos talámicos medio-dorsales separados del HPM por el pedúnculo talámico inferior.

Una pequeña proporción de fibras olfatorias descendentes del HPM terminan en dos pequeños grupos celulares localizados por encima de los cuerpos mamilares llamados núcleos gemini (Lundberg, 1960; Powell, 1965; Scott y Chafin, 1975). Estos grupos han sido descritos como núcleos supramamilares por Ramón y Cajal, (1904). Las fibras que terminan aquí se originan en el TO más que en la corteza piriforme (Heimer, 1972). Una porción de las fibras que viajan en el HPM alcanzan al tegmento del cerebro medio a través de la decusación supramamilar (Millhouse, 1969; Ban y Zyo, 1962). De acuerdo a sus observaciones Palkovits postuló una unión directa entre el TO y el hipotálamo medial, observando botones degenerados en el NHVM, en el núcleo arcuato y en el área retroquiasmática.

Vías ascendentes

El mayor sistema de neuronas que contienen aminas biogénicas

se localizan en el tallo cerebral e inervan el cerebro anterior. Son neuronas con enormes arborizaciones (10^5 , 10^6). Por lo tanto al dañar estas células se pueden encontrar fibras en degeneración muy abundantes. El HPM contiene fibras que no solamente terminan en el hipotálamo sino que se continúan para terminar a niveles telencefálicos.

Vías noradrenérgicas ascendentes al hipotálamo

Las vías noradrenérgicas tienen su origen en el locus coeruleus (grupo A6), núcleos del tracto solitario (grupo A2) y núcleos reticular lateral (grupo A7 y A8, de acuerdo a la clasificación de Ungersedt 1971). Los axones de estas células forman dos haces: el haz noradrenérgico dorsal y el haz noradrenérgico ventral (Maeda, 1973). Los axones de los somas del locus coeruleus forman el haz dorsal y de los otros dos grupos el haz ventral. El haz dorsal viaja en la parte lateral de la sustancia gris central, entre la zona incerta y el núcleo hipotalámico posterior, para alcanzar los núcleos dorsomediales y los ventrolaterales e incorporarse al HPM donde puede seguir como un haz individual.

El haz ventral proviene desde la médula espinal, la formación reticular pontina para entrar al hipotálamo y continuar dentro del HPM. Después de lesionar el LC, ocurre una degeneración terminal con abatimiento del contenido de norepinefrina en algunos núcleos hipotalámicos (Kobayashi y cols. 1974; Roizen, 1976; Zaborszky, 1977). La

disminución en el contenido de norepinefrina después de una lesión, no es necesariamente un efecto directo ya que puede haber ocurrido transinápticamente. Las lesiones que involucran al hipotálamo caudal, dentro del área de Tsai producen una disminución en la concentración de dopamina y serotonina en el estriado. Por el contrario, si las lesiones se localizan en la porción rostromedial hipotalámica esto no interfiere con cambios en la concentración de aminas en el estriado. Se ha llegado así a la conclusión que a nivel del HL, el HPM contiene fibras dopaminérgicas pero no serotoninérgicas que terminan en el estriado (Parent y Poirier, 1969).

El contenido de norepinefrina puede también mantenerse a pesar de haber seccionado axones porque pueden ser reemplazados por crecimiento de nuevas fibras adrenérgicas que provengan de orígenes vecinos. Numerosas fibras catecolaminérgicas cursan paralelas al tracto óptico, dentro de los núcleos supraópticos, cruzan la línea media por debajo del III ventrículo donde se entremezclan con fibras no fluorescentes en la decusación supraóptica dorsal y ventral, con apariencia arrosariada. Se ha determinado dopamina en el hipotálamo, en cantidad que no cambian incluso después de desaferentar completamente al hipotálamo (Weiner, 1972). Los axones de las neuronas dopaminérgicas hipotalámicas se extienden desde la porción dorsocaudal de la zona incerta a la ventrorostral preóptica y septal. Una gran proporción de axones monoaminérgicos presentes en el hipotálamo son

de origen extrahipotalámico, proviniendo del tallo cerebral para formar la vía noradrenérgica ventral, la cual se mezcla con fibras no fluorescentes del llamado tracto tegmental central. Se ha observado degeneración de fibras en la decusación supraóptica, después de haber practicado lesiones en el tegmento pontino y en el cerebro medio. Muchas de las fibras que forman parte de la decusación supraóptica son de carácter catecolaminérgico y forman tres haces a nivel del hipotálamo. El principal deja al hipotálamo después de haber cruzado por atrás del quiasma óptico a través del área del HPM. Una parte termina en el hipotálamo mismo ya que axones mielinizados degenerados pueden ser observados en los NHVM, después de haber lesionado la decusación supraóptica.

El haz ventral catecolaminérgico, inerva el área septal y el hipotálamo rostral ipsilateral. Contribuyen con numerosas fibras las neuronas pontinas esparcidas ventralmente al locus coeruleus, dentro del núcleo subcoeruleus, estas fibras cruzan en la decusación supraóptica e inervan al hipotálamo posterior contralateral (Maeda y cols. 1973) para formar el haz catecolaminérgico intermedio ascendente. Algunas fibras de este haz que ascienden en el HL, dan colaterales al hipotálamo y al región septal. Tanto en la tortuga como en el gato las fibras monoaminérgicas aferentes hipotalámicas ascienden en el HPM, cruzan la línea media a nivel de la decusación supraóptica.

Vías colinérgicas

Shute y Lewis (1967) describieron una vía colinérgica que se

extiende desde la parte compacta de la sustancia negra, al área tegmental ventral y a la formación reticular pontina. Las fibras entran a la región supramamilar, a la zona incerta y al área HL. Jacobowitz y Palkovits (1974) encontraron acetilcolinesterasa en el pedúnculo mamilar, los núcleos mamilares mediales, el HL, los núcleos de la banda diagonal de Broca y a niveles rostrales del HPM. La acetilcolina está presente en los núcleos supraópticos y paraventriculares. Hay evidencias experimentales que la acetilcolina influye en la actividad de los núcleos supraóptico y paraventricular, modificando la liberación de sus hormonas: ocitocina y vasopresina.

En el hipotálamo de la rata, los niveles de colinacetilasa fluctúan durante el ciclo de estro, Kato y Minagushi, (1964), Cottle y Silver (1970) demostraron que en las neuronas infundibulares teñidas histoquímicamente la intensidad de la tinción cambió durante las etapas de estro y anestro, así como durante el embarazo y la lactancia. En animales lactantes muchas neuronas estaban íntegramente teñidas por acetilcolinesterasa, (AChE) mientras que no se teñió ninguna neurona en el núcleo infundibular en hembras examinadas durante el parto.

Los cuerpos celulares del núcleo arcuato son ricos en acetilcolinesterasa en toda la extensión rostrocaudal del área preóptica e hipotalámica lateral a través de la cual cursa el HPM, es ocupada por neuronas multipolares de tamaño medio, que se tiñen moderada-

mente con AchE. Por otra parte el núcleo mamilar medial está com puesto de neuronas que se tiñen muy poco con AchE. Una manera de demostrar la presencia de Acetilcolina es administrando disopropil fluorofosfato, una vez que ocurre la degeneración, empezando por el soma neuronal es posible la visualización del perikarion de las neuro nas acetilcolinérgicas.

Se le ha asignado a la Acetilcolina (Ach) un importante papel en la regulación de la liberación hipotalámica de prolactina y gonado- trofinas, así como en la termoregulación (Fiorindo y cols. 1975; Ganong, 1974; Myers y Yaksh, 1969). Las aplicaciones electroforé- ticas de acetilcolina, incrementan la excitabilidad de neuronas en el hipotálamo anterior (Knox, 1973; Hass, 1974; Haas y cols. 1975). Por el contrario en el NHVM la acetilcolina parece ejercer efectos opuestos (Oomura y cols. 1969). En el HL ambos efectos son obser- vados. La acetilcolina ha sido propuesta como un posible neurotrans- misor de la vía inhibitoria de la amígdala basolateral al hipotálamo la teral (Oomura y cols. 1976).

Neurotransmisores hipotalámicos propuestos

El L-glutamato y el L-aspartato se han considerado como subs tancias neurotransmisoras excitatorias (Curtis y Johnson, 1974). Su aplicación microiontoforética, aumenta la actividad de neuronas en el NHVM y en el núcleo arcuato (Renaud, 1975; 1978). El GABA y la glicina han sido considerados como neurotransmisores inhibitorios (Curtis y Johnston, 1974). La concentración de GABA en el hipotála

mo es del orden de 4.5 a 60 $\mu\text{mol/g}$ la glicina se encuentra a menos del 50% de esta concentración (Curtis y Johnston, 1974). La región preóptica lateral es rica en GABA. Asimismo se ha descrito que la enzima que descarboxila al glutamato para producir GABA se localiza en el tejido hipotalámico. La desaferentación del núcleo arcuato y del NHVM disminuye el contenido de GABA. Por otra parte si se administra GABA marcado con tritio, éste es captado por el perikarion neuronal y las terminales nerviosas del hipotálamo mediobasal (Makara, 1975). El tejido hipotalámico demuestra capacidad para unir GABA en los sinaptosomas, indicando posibles sitios receptores para GABA (Enna y cols. 1975). El GABA por su alto contenido en el hipotálamo podría funcionar como el neurotransmisor inhibitorio (Oomura y cols. 1969). Actualmente el GABA es considerado como la sustancia neurotransmisora que participa en la regulación de la secreción adenohipofisiaria, principalmente de gonadotrofinas, ACTH y prolactina. Además las neuronas gabaérgicas modifican la excitabilidad de las neuronas tuberoinfundibulares, quizá por inhibición postsináptica.

Conrad y cols (1974) utilizando técnicas de autoradiografía y de degeneración encuentra fibras serotoninérgicas con origen en el rafe dorsal y ventral, que se incorporan dentro del HPM, para terminar en el área preóptica, septum, banda diagonal y núcleos mamilares. En el gato también se localizan proyecciones al HL.

La concentración de dopamina intrahipotalámica está dentro de las mayores del sistema nervioso central (Brownstein, 1974).

Dentro de los núcleos hipotalámicos ricos en dopamina están: el núcleo arcuato, la eminencia media, el núcleo dorsomedial (Palkovits y cols. 1974a). A diferencia de la norepinefrina, la dopamina hipotalámica parece ser de origen local.

Los opiáceos inducen efectos depresores que interfieren con el bombeo de sodio en la membrana postsináptica. La distribución de las endorfinas en el perikarion neuronal y en las fibras hipotalámicas también sugiere que los péptidos opiáceos influyen sobre la excitabilidad de las neuronas hipotalámicas.

La administración intraventricular o intracisternal de betaendorfinas estimula la hormona de crecimiento y la liberación de prolactina a través de un efecto a nivel hipotalámico, ya que este péptido no tiene efecto sobre la secreción de prolactina y hormona de crecimiento.

Papel funcional del hipotálamo

Observaciones clínicas y experimentales han ilustrado que el hipotálamo participa fundamentalmente en la integración de mecanismos somáticos y viscerales.

Stuart y cols. (1964) registraron en neuronas hipotalámicas laterales y ventromediales, respuestas a estimulación del ciático homo y contralateral, sugiriendo que el hipotálamo es centro de convergencia de funciones somatomotoras.

La distensión vesical es otro tipo de información somática que entra al hipotálamo (Stuart, 1964); las unidades que responden a la dis

tensión vesical también responden a la estimulación del nervio ciático). Varios estudios relacionados con la conducta de ingesta, sugieren que estímulos gustativos influyen la actividad hipotalámica. Se sabe que las lesiones hipotalámicas que producen hiperfagia también producen respuestas exageradas a estímulos gustativos. Por ejemplo el incremento en la preferencia de soluciones saladas que acompaña a la depleción de sodio puede ser bloqueado por lesión hipotalámica lateral.

El área hipotalámica lateral contienen neuronas que responden con descargas de diferentes frecuencias, a cambios en la composición sanguínea. Estas células son comunmente denominadas, neuronas quimiosensibles. Las ratas lesionadas en el HL, no comen cuando se reduce la utilización de glucosa, por administración de insulina (Epstein y Teitelbaum, 1967), o de 2-deoxi-glucosa (Wayner y cols. 1971).

Himsworth, (1970) observó una conducta de ingesta de alimentos por la aplicación directa de 2-deoxi-glucosa en el HL. Las microinyecciones de soluciones de aminoácidos, directamente en la región perifornical del hipotálamo deprimen la conducta alimenticia. Todas las células que se extienden desde la región preóptica lateral e hipotalámica lateral son osmosensitivas (Almli y Weiss, 1974; Blank y Wayner, 1975; Oomura, 1973; Oomura, 1969; Wayner y cols. 1974a, 1974b, 1977, 1981).

Kawamura y cols. (1970) demostraron que la estimulación eléctrica de la lengua produce potenciales evocados en el NHVM y en el NHL que desaparecen por lesiones corticales que reciben aferencias

desde la lengua. Wolf 1964, no encuentra conexiones anatómicas directas entre el área gustativa talámica o cortical y el hipotálamo, sin embargo, Norgren (1976) encuentra que el HL recibe aferencias gustativas.

El número de unidades registradas en el hipotálamo se incrementa, en sujetos hambrientos por deprivación de alimento, sobre todo con sucrosa, pero no a otros estímulos gustativos. Por otra parte se encontró que en animales saciados, que las unidades que responden solamente al agua era más frecuentes.

La inyección intrahipotalámica de norepinefrina facilita la conducta alimenticia en la oscuridad. Este efecto es más marcado cuando el sujeto está hambriento que cuando está saciado. Inversamente la norepinefrina deprime la ingesta de alimentos en la luz, la depresión es más marcada en estado de hambre.

Lincoln y Cross (1967) encuentran que los estrógenos inhiben unidades en el área hipotalámica anterior y preóptica de ratas hembra. Las hormonas también incrementan el número de neuronas que responden a estimulación cervical vaginal. En el área preóptica de ratas macho castradas, las unidades que responden al olor se alteran por la testosterona, algunas células responden a olor de la orina de la hembra (Pfaff y Pfaffman, 1969).

En experimentos llevados a cabo por Dafny y por Feldman (1970) se observó que una proporción elevada de las unidades del hipotálamo responden a estímulos sensoriales, señalando que existe una entrada pre

ferencial de proyecciones sensoriales al hipotálamo, sin embargo, no se llegó a demostrar una relación entre la frecuencia espontánea de descarga en el hipotálamo y el tipo de respuesta a la estimulación sensorial.

La entrada de información sensorial al hipotálamo, varía de acuerdo a la región, mientras que el hipotálamo ventral es altamente sensible a estímulos sensoriales, el hipotálamo anterior no demuestra ninguna respuesta consistente y definida.

La porción ventrolateral ha sido denominada "zona ergotrópica del encéfalo" ya que su estimulación aumenta la actividad respiratoria produce dilatación pupilar, hiperexcitabilidad motora y ocasionalmente huída (Ranson y Magoun, 1939; Hess, 1956). Se le ha implicado en la regulación de la temperatura (Stuart y cols. 1963), activación de neuronas gama (Granit y Kaada, 1952; Stuart y cols. 1962), de la corteza cerebral (Starzl y cols. 1951), de la formación reticular (Adey y Lindsley, 1959).

El hipotálamo modula la actividad sensorial, para dar origen a una conducta específica. Para poder ejercer su acción moduladora el hipotálamo debe recibir información apropiada de las condiciones del medio interno o externo. Aunque las neuronas hipotalámicas pueden estar directamente influenciadas por la temperatura local, la osmolaridad, las hormonas, o factores de regulación hormonal. El hipotálamo recibe entrada de muchos sistemas neuronales, los cuales a su vez son modulados por la información sensorial (una gran cantidad de

estímulos influye sobre la descarga de neuronas hipotalámicas). A diferencia de los sistemas sensoriales el hipotálamo recibe información por múltiples entradas. Las neuronas de esta área son similares a las neuronas de la formación reticular, en que ambas áreas responden a varias modalidades sensoriales (Stuart, 1964 a, 1964b, Takaori, 1968).

El papel principal del hipotálamo en la jerarquía de funciones del sistema nervioso autónomo, dada su unión con el sistema límbico y cortical queda bien establecida y no hay duda de su participación como estructura clave en los mecanismos neurales relacionados con la homeostasis. El hipotálamo se encuentra colocado en una posición única, que mantiene y regula una serie de conductas.

La pregunta que surge es de qué manera el hipotálamo se encarga de mantener la homeostasis, y esto nos recuerda que el concepto centrista del hipotálamo lo debemos descartar y considerarlo con un eje límbico-hipotalámico-reticular. Las modificaciones de la respuesta del sistema olfatorio a la estimulación aferente están relacionadas con el nivel del sistema nervioso. En estados conductuales específicos (la conducta sexual o alimenticia) en los cuales participa el sistema olfatorio, el control centrífugo deberá ejercer una acción diferente sobre cada patrón conductual. Se ha descrito que la falta de alimentos se asocia con una disminución del umbral olfatorio, lo que trae como consecuencia un efecto selectivo sobre la respuesta al estímulo alimenticio.

De lo expuesto anteriormente resulta innegable que el hipotálamo en su caracter modulador deberá ejercer influencias sobre la actividad de diversas modalidades sensoriales; dentro de las que yo me ocuparé será del sistema olfatorio.

Datos anatómicos y ultraestructurales del bulbo olfatorio

El primer relevo de la información olfatoria se encuentra en el bulbo olfatorio, el cual está constituido por neuronas primarias o principales (células mitrales y en penacho); interneuronas (células periglomerulares, células granulosas y células de axón corto) y axones de origen extrabulbar que designaremos globalmente como "fibras centrífugas".

Ramón y Cajal (1904) y sus contemporáneos publicaron trabajos detallados sobre la organización general del bulbo olfatorio (BO) y la descripción de los tipos celulares presentes (Ramón y Cajal, 1904; Van Gehuchten y Martin, 1891; Blanes, 1898).

Estos estudios de histología clásica fueron revisados por Allison (1953) y Nieuwenhuys, (1967). Las técnicas más recientes como la tinción de las degeneraciones y sobre todo la microscopía electrónica permitieron resolver algunos de los problemas pendientes; como el origen y sitio de terminación de las fibras centrífugas.

El bulbo olfatorio está constituido por varias capas, la más superficial corresponde a los axones olfatorios, está constituida por las partes distales de las fibras de los receptores olfatorios que viajan hacia los glomérulos. El espesor de esta capa disminuye gradualmente

hacia las regiones ántero-posteriores y ventrodorsales. Inmediatamente abajo se encuentra la capa glomerular; los glomérulos olfatorios que se encuentran en ella son regiones bien delimitadas de una neuropila muy densa, únicos lugares de convergencia y terminales de los axones olfatorios. Los glomérulos están rodeados por los somas celulares de pequeñas interneuronas, las células periglomerulares, cuyo tronco dendrítico penetra en el glomérulo y cuyo axón se extiende lateralmente hacia los glomérulos vecinos. La capa plexiforme externa contiene las dendritas secundarias de estas mismas células. Es en ésta capa donde se efectúan las interacciones sinápticas entre las neuronas olfatorias y las células granulosas, bajo forma de sinapsis dendrodendríticas. Esta misma capa contiene también los cuerpos celulares de las células en penacho. La capa de las células mitrales es delgada, bien individualizada en los vertebrados superiores. Inmediatamente debajo de los somas de las células mitrales, se encuentra la capa plexiforme interna, que es una zona delgada desprovista de cuerpos celulares, la cual es atravesada por las dendritas de las células granulosas, axones de las neuronas olfatorias y por fibras cuya dirección es tangencial.

La capa de células granulosas contiene los cuerpos celulares de la mayoría de las interneuronas bulbares (células granulosas dispuestas en capas, así como células de axón corto llamadas profundas, aunque en un número menor. La capa más interna corresponde a la capa periventricular que bordea al ventrículo olfatorio.

Después de un trayecto en dirección radial, los axones de las células mitrales y por lo menos una parte de los axones de las células en penacho toman una dirección caudal para formar el tracto olfatorio lateral. Cada una de las capas es muy homogénea en toda su extensión; ninguna particularidad morfológica deja prever una especialización funcional local. Sobre una base antómica que no está desprovista de implicaciones funcionales, es posible distinguir la zona glomerular del conjunto de las otras capas más profundas. Es sitio de convergencia de las aferencias primarias y de las dendritas de las neuronas olfatorias (mitrales y empenachadas) y de interneuronas locales (células periglomerulares). Los contactos sinápticos dendrodendríticos o de tipo axodendrítico aseguran una primera regulación del estado funcional de las neuronas olfatorias por las interneuronas. Una segunda regulación donde intervienen principalmente sinapsis dendrodendríticas, tiene lugar a nivel de la capa plexiforme externa, estos contactos los establecen las dendritas de las neuronas principales mitrales y las dendritas de las células granulosas.

Los principales rasgos morfológicos de las estructuras sinápticas que pueden servir de guía para una identificación de los elementos presentes, para cualquier tipo de sinapsis que se establece y sobre todo en la sinapsis ~~dendrítica~~ dendrítica son los siguientes: el carácter simétrico o asimétrico de los engrosamientos de la membrana; la forma esférica u ovoidea, de las vesículas.

Todos los elementos de este conjunto no son independientes:

las vesículas esféricas parecen estar presentes sobre todo en la sinapsis de tipo asimétrico. Las vesículas ovoideas en las sinapsis de tipo simétrico, algunos autores (Gray, 1969) considera a las vesículas esféricas como características de las sinapsis excitatorias y a las ovoideas como características de las inhibitorias, sin embargo, actualmente éste hecho ha sido descartado.

Una descripción detallada de las características ultraestructurales de las neuronas de la capa glomerular es la debida a los estudios de Andres (1965) y de Pinching y Powell (1971a, b, c; 1972a, b).

Los glomérulos tienen forma esferoidal, bien delimitada en los mamíferos, a veces envueltos parcialmente en delgadas laminas gliales (Willey, 1973). Su diámetro es de alrededor de 100 μm (conejo, 185 μ Allison y Warwick, 1949; murciélago: entre 60 y 130 μ , Bhatnagar, 1977; ratón 150 μ , White, 1972). El número de glomérulos es de 2000 en el conejo Allison y Warwick, 1949); del orden de 1000 en ciertas especies de murciélago (Bhatnagar, 1977); 3500 en la rata (Meisami y Shafa, 1977). Cada glomérulo contiene las terminaciones de algunas decenas de millares de fibras olfatorias y las arborizaciones dendríticas de las células mitrales, en penacho, periglomerulares, y un número pequeño de axones de las células periglomerulares y de axón corto. Como el número de células mitrales por glomérulo, sólo es de algunas decenas (en promedio 24 en el conejo, Allison y Warwick, 1949) la tasa de convergencia de los receptores sobre estas neuronas es del orden de 1000.

Con la ayuda del microscopio electrónico es posible distinguir

los axones olfatorios, gracias a su axoplasma oscuro, penetrando en los glomérulos por su cara externa. Estas fibras viajan entre los elementos dendríticos con los cuales hacen contacto sináptico al pasar (Willey, 1973) y contactos terminales de tipo asimétrico con vesículas presinápticas esféricas. Los axones olfatorios hacen sinapsis tanto con las células periglomerulares como con las neuronas principales, con la excepción de una cierta cepa de ratones en las que no se comportan así.

Las células mitrales y las células en penacho profundas extienden sus ramificaciones a la casi totalidad del glomérulo. Las células en penacho más superficiales se extienden menos. Las neuronas principales establecen sinapsis dendrodendríticas con las arborizaciones de las células periglomerulares (Reese y Brightman, 1965; Hinds, 1970; Pinching y Powell, 1971b). A nivel de estos contactos de tipo asimétrico, las vesículas claras y esféricas se encuentran frente a estructuras postsinápticas en forma de espina, llamadas yemas de las células granulosas. Es frecuente que cerca de estas sinapsis asimétricas se encuentran sinapsis con engrosamientos simétricos, cuyo elemento presináptico periglomerular contiene grandes vesículas ovoideas. La asociación de dos sinapsis de polaridad opuesta constituye la sinapsis recíproca. Este tipo original de organización sináptica se encontró en un principio y se estudió en la capa plexiforme externa (Hirata, 1964; Andres, 1965; Rall y cols. 1966; Prince y Powell, 1970a, b, c).

Se piensa (Pinching, 1970) que las dendritas de las células mitrales y en penacho son excitadoras para las células periglomerulares, las cuales inhiben a las principales. Además de las sinapsis dendrodendríticas recíprocas y sinapsis axodendríticas que provienen de los receptores olfatorios, las células periglomerulares a veces están en contacto con terminaciones axónicas de las células superficiales de axón corto, otras células periglomerulares y quizás elementos centrí-fugos. En la mitad de los casos de sinapsis recíprocas entre las neuronas principales y las células periglomerulares, unos axones olfatorios hacen igualmente sinapsis con cada uno de los elementos recíprocos.

La región periglomerular contiene cuerpos celulares periglomerulares, células de axón corto y células en penacho superficiales. La neuropila glomerular es la región donde llegan fibras centrífugas, laterales de axones de células en penacho, así como la mayoría de los axones de las células periglomerulares y de axón corto.

Las células periglomerulares son pequeñas; sus dendritas y somas tienen numerosas espinas y contienen vesículas ovoideas. Estas células son presinápticas, en las sinapsis de tipo simétrico. Sus axones están en contacto con otras células periglomerulares, con células de axón corto o con el tronco dendrítico de las neuronas principales.

Las células de axón corto son menos numerosas que las células periglomerulares. Sus dendritas, poco ramificadas, presentan varicosidades y a veces espinas. No penetran en la capa de los glo-

mérulos. El axón es más corto que el de las células periglomerulares. Estas células carecen de sinapsis recíprocas, lo que las distingue de las células en penacho superficiales. Sus dendritas reciben principalmente sinapsis asimétricas, formadas por axones de células en penacho o por fibras centrífugas. Establecen también sinapsis simétricas con los axones de las células periglomerulares, que contienen vesículas ovoideas, así como con otras células de axón corto. Las células de axón corto se unen con diferentes partes de las células periglomerulares y otras células del mismo tipo por medio de sinapsis simétricas.

De las neuronas principales la célula mitral, es la más grande de las células del bulbo olfatorio, el que contiene varias decenas de millares (del orden de 50,000 en el conejo, Allison y Warwick, 1949; 70,000 a 80,000 en la rata, Meisami y Shafa 1977). Solamente la den drita primaria llega a la capa glomerular, después de un trayecto de 200 a 300 μm , las dendritas secundarias se extienden en dirección dia gonal hacia la capa plexiforme externa, donde se ramifican. Su longitud no parece ser inferior al de la dendrita primaria. La orientación privilegiada de estas dendritas en su eje antero-posterior, (Shepherd, 1966), no ha podido ser confirmada por Price y Powell (1970d). Las dendritas primarias y secundarias están envueltas, en algunas partes, por delgadas laminas gliales que pueden adoptar en ciertas especies. el aspecto de la mielina (en el mono, Pinching, 1971; en el gato, Willey, 1973). Las dendritas secundarias contienen vesí-

culas esféricas y hacen sinapsis con las yemas dendríticas de las células granulosas (Rall y col. 1966). La mayoría de estas sinapsis son recíprocas; cada elemento es a la vez pre y postsináptico, como en el caso de la sinapsis dendrodendríticas intraglomerulares. Las dos sinapsis adyacentes tienen características estructurales diferentes (Landis y cols. 1974). Ciertos datos electrofisiológicos (Rall y Shepherd, 1968), confirman la interpretación de Rall y cols. (1966), según la cual las células mitrales son excitadoras para las células granulosas y son respectivamente inhibidas por estas últimas. Aunque estas sinapsis recíprocas se observan sobre todo a nivel de las dendritas secundarias, algunas se observaron sobre la dendrita primaria, el cono axónico, y el soma. El axón nace en la parte profunda del soma, se encoge a la distancia de 15 a 20 μm del cuerpo celular y se mieliniza antes de unirse, agrupándose con otros axones para formar un haz, en dirección caudal, hacia el pedúnculo bulbar. Contiene vesículas claras, esféricas, con centro denso y vesículas alveoladas.

Las células en penacho están dispersas en la capa plexiforme externa. Las más profundas tienen un tamaño y características estructurales tales, que pueden considerarse como células mitrales ectópicas. Las células en penacho más superficiales son más pequeñas, tienen raras veces dendritas secundarias y su axón emite colaterales que inervan la capa glomerular, lo que no ocurre con las células mitrales o en penacho profundas. Las células que ocupan una posición intermedia presentan sinapsis recíprocas con las células gra-

nulosas sobre el segmento inicial de su axón. Las células en penacho que envían sus dendritas a la capa plexiforme externa, establecen a este nivel sinapsis dendrodendríticas recíprocas semejantes a las que establecen las células mitrales y tienen con las células granulosas las mismas relaciones funcionales que las células mitrales.

Las células granulosas son alrededor de 100 veces más numerosas que las células mitrales. Sus diámetros son del orden de 6 a 10 μm , emiten hacia la periferia del bulbo una larga expansión cuya morfología y su contenido en organelos señalan su naturaleza dendrítica. Además no presenta el agregado de neurotúbulos característico de los axones. Las únicas otras prolongaciones son dendritas más finas que la expansión principal periférica y que se quedan en la capa granulosa. Las células granulosas no tienen pues axón. El conjunto del soma y las dendritas tienen apéndices en forma de espinas, llamadas "yemas o gémulas", (Rall, 1966). Ninguna localización específica caracteriza un tipo particular de espinas. Las células granulosas están además en contacto con axones que hacen sinapsis asimétricas con vesículas esféricas a nivel de la capa granulosa, sobre las espinas de la dendrita principal y del perikarion así como de las dendritas profundas.

Las células de axón corto profundas presentan aspectos diversos, que corresponden seguramente a varios tipos. Los axones de algunas de ellas (células de Golgi), se quedan en la capa granulosa, mientras que otras, las células de Cajal, tienen un axón que se ramifi

fica en la capa plexiforme externa. Las sinapsis encontradas sobre el cuerpo celular son de tipo simétrico con vesículas presináptica ovoideas; las mismas sinapsis se encuentran en las dendritas que, además, reciben sinapsis de tipo asimétrico con vesículas esféricas. Este último tipo de contacto podría atribuirse a ramas colaterales de axones de células mitrales y en penacho. Aunque el axón de estas células sea difícil de identificar a distancia del soma, es verosímil que a nivel de sinapsis simétricas con pequeñas vesículas ovoideas presinápticas, encuentre las células granulosas.

Es evidentemente difícil el paso de las imágenes ultraestructurales a la interpretación de la organización sináptica. Sin embargo, se conoce bastante sobre las polaridades de estas sinapsis al análisis electrofisiológico del funcionamiento de las sinapsis dendrodendríticas recíprocas que unen células mitrales y granulosas. Además, se pueden considerar los aspectos ultraestructurales de las membranas en contacto (engrosamientos simétricos o asimétricos) así como la forma de las vesículas sinápticas (esféricas, ovoideas, grandes, pequeñas).

A continuación haremos mención de la organización funcional funcional resumida de una manera breve, según Pinching (1972).

Las neuronas principales mitrales y en penacho, excitadas por los axones olfatorios primarios, son reguladas por dos subsistemas de interneuronas inhibitorias: por una parte por las células periglomerulares y células de axón corto superficiales, a nivel de la perife-

ria del bulbo olfatorio; por otra, por las células granulosas y células de axón corto profundas, en las capas profundas del bulbo. Los dos tipos de células de axón corto pueden considerarse como interneuronas secundarias, que actuarían por intermedio de las interneuronas primarias (las células periglomerulares y granulosas) que ponen en contacto directamente a las neuronas principales. Las interneuronas primarias, excitadas por las neuronas principales inhiben a estas últimas a través de sinapsis dendrodendríticas. Todos los tipos de interneuronas reciben influencias de origen local o extrínsecas (centrífugas) en proporciones variadas.

Aspectos filogenéticos de la organización del BO

Las descripciones ultraestructurales presentadas hasta ahora, conciernen a la organización del BO, tal como parece bajo su forma, la más diferenciada como ocurre en los mamíferos. Aunque ésta organización no ha tenido grandes cambios desde los vertebrados primitivos a los primates, una evolución segura se encuentra en la diferenciación de los tipos celulares y de su disposición arquitectónica.

En los ciclostomos y Elasmobranquios, los tipos de células son mal diferenciados y los glomérulos poco individualizados. En los teleostos las células mitrales dispersas en un principio y a menudo situadas cerca de la capa glomerular, comienzan a juntarse en una capa distinta. En los batracios la capa plexiforme externa se presenta después de la aparición de las dendritas largas primarias y el desplazamiento de las células mitrales hacia las zonas más pro

fundas.

En los reptiles y aves, la capa glomerular se enriquece de células periglomerulares y en penacho. En los mamíferos, aumentan las ramificaciones de las dendritas secundarias y proliferan las interneuronas. Las células principales envían su dendrita primaria a un solo glomérulo, mientras que en las formas menos evolucionadas se ponen en contacto con varios glomérulos.

Resumiendo, así como lo dice Andres (1970b) "la diferenciación filogenética del BO consiste en un aumento del número de células granulosas, una mayor superficie de las células mitrales, un aumento del número de sus dendritas accesorias, así como una recurrencia más intensa por parte de los centros olfatorios superiores".

Algunos neurotransmisores que actúan tanto a nivel del BO como a nivel de las proyecciones de tracto olfatorio lateral TOL, no han sido identificadas completamente, sin embargo, existe información al respecto. Varios autores subrayan el contenido rico en GABA en el BO, sobre todo en la capa plexiforme externa (Baxter, 1970; Graham, 1973; Neidle y Kandra, 1974).

La deshidrogenasa del ácido glutámico, enzima de síntesis, también se encuentra en esta capa. Se propuso que el GABA podría ser el transmisor liberado por las células granulosas (Felix y Mc Lennan, 1971; Mc Lennan, 1971; Nicol, 1971a; Graham, 1973).

Los axones del TOL podrían ser causantes del alto conteni-

do en glutamato de la corteza olfatoria. La estimulación del TOL acelera selectivamente la liberación de glutamato radioactivo incorporado por las capas de la corteza olfatoria (Matsui y Yamamoto, 1975).

Otros trabajos atribuyen una naturaleza catecolaminérgica a ciertas sinápsis de la región periglomerular (Dahlstrom y cols. 1965; Lichtensteiger, 1966). Hokfelt y cols., 1975 mostraron la existencia de tirosina hidroxilasa en las dendritas de las células periglomerulares y sugirieron que la dopamina podría estar implicada en la transmisión de estas neuronas, aunque su contenido en dopamina endógena sea pequeño. Por otra parte, la demostración reciente de que algunas fibras que provienen del rafé dorsal y del locus coeruleus inervan al BO, explicarían la presencia de serotonina y noradrenalina en esta estructura (Broadwell y Jacobowitz, 1976, Bobillier y cols. 1976; Guevara-Aguilar y cols. 1980, 1982).

La región de los glomérulos presenta una importante acción colinesterásica que no es debida a las terminaciones olfatorias primarias, las cuales tienen una actividad enzimática pobre (Gerebtzoff, 1959). Shute y Lewis 1967 reportaron dos grupos de fibras colinérgicas centrífugas al BO de ratas, uno que viajaba dentro del TOL y otro grupo de situación medial. Encontró asimismo alta actividad colinesterásica tanto en la capa de células mitrales como en la glomerular.

Posteriormente, Godfrey y cols. (1980) en estudios histoquímicos llegaron a concluir que las células mitrales no son colinérgi-

cas, que los elementos colinérgicos presentes en el BO provienen de regiones más caudales, como los núcleos de la rama de la Banda diagonal de Broca y que las fibras centrífugas que alcanzan al BO no viajan dentro ni cerca del TOL, sino a través de regiones más profundas.

La aplicación electroforética de acetilcolina, noradrenalina y serotonina, provocan respuestas inhibitorias, principalmente de las células mitrales del BO, lo que sugiere la intervención de estos mediadores en las vías sinápticas inhibitorias intrínsecas o extrínsecas (Baumgarten y cols. 1963; Bloom y cols. 1964). Debemos recordar por otra parte, que Margolis (1974), Neidle y Kandra (1974) encontraron en la vía olfatoria concentraciones elevadas de un dipéptido, la carnosina, que parece ser sintetizado en el epitelio olfatorio.

Orígenes de la inervación centrífuga del BO

El conocimiento de los orígenes y vías de la regulación centrífuga se basa sobre estudios anatómicos y electrofisiológicos, demasiado numerosos para ser todos analizados aquí. Algunos datos son obtenidos por la observación de potenciales evocados o cambios de actividad bulbar producidos por la estimulación de estructuras cerebrales, origen de fibras bulbopetales.

Numerosos datos experimentales, obtenidos antes de que se conociera claramente las vías aferentes al BO (bulbopetas) deben ser interpretadas de nuevo. Por ejemplo, el significado de los efectos de la estimulación de la comisura anterior que pensaban que ésta

estructura contenía axones de las células en penacho (Ramón y Cajal, 1904; Cragg, 1962; Baumgarten y cols. 1962a y b) y por los que postularon que el núcleo olfatorio anterior es el origen de las fibras comisurales de la rama anterior lo que se supo después de los trabajos anatómicos de Valverde, 1965 y de Lohman y Mentink en 1969. Además, el carácter no específico de la estimulación eléctrica (activando por vía ortodrómica o antodrómica) es fuente de ambigüedad de las interpretaciones.

Los datos anatómicos más precisos sobre las vías centrífugas se obtienen por métodos que utilizan tinción de fibras en degeneración después de lesiones cerebrales localizadas (Price, 1968; Price y Powell, 1970e) y por el método de marcar utilizando la propiedad de la peroxidasa del rábano, la cual al ser captada por las terminaciones axónicas marca los cuerpos celulares donde es transportada por el flujo axoplásmico retrógrado (Broadwell y Jacobowitz, 1976; Davis y cols. 1978; Guevara-Aguilar, 1980; Denis y Kerr, 1976; De Olmos y cols. 1978; Shafa y Meisami, 1977).

Resultan ya clásicos los trabajos de Ramón y Cajal (1890, 1904) quien al seccionar la comisura anterior y el tracto olfatorio, halló en el bulbo olfatorio fibras que no degeneraban después de la lesión. Propuso que estas fibras provenían de estructuras basales del cerebro, posiblemente originadas en la corteza esfenoidal o en la corteza del tracto olfatorio y estableciendo contacto sináptico con las dendritas internas o centrales de las células granulosas.

Allison (1953) considera que, de existir tales fibras centrífugas en el TOL, deberían encontrarse un número muy escaso.

Varias regiones del cerebro mandan directamente axones al BO: el núcleo olfatorio anterior, los núcleos de la rama horizontal de la banda diagonal de Broca y el tubérculo olfatorio, este último aun es motivo de numerosas contradicciones respecto a ser origen de fibras centrífugas, otras estructuras que se han mencionado como orígenes son la corteza prepiriforme y el tronco cerebral, de éste, la formación reticular, los núcleos del rafé, el área tegmental ventral, el locus coeruleus.

Los núcleos olfatorios anteriores constituyen una de las fuentes más importantes de fibras aferentes para el BO. Se encuentran dos clases de fibras, la primera tiene como origen el NOA contralateral (Lohman y Mentink, 1969) y se distribuye principalmente en la capa granulosa (Price y Powell, 1970c) después de haber viajado por la comisura anterior (CA) (Lohman y Mentink, 1969). La segunda categoría de fibras proviene del NOA y tienen un origen ipsilateral. Trátase de colaterales de los axones, que penetran en la CA a partir de los NOA ipsilaterales; ulteriormente toman una dirección rostral para penetrar en el BO ipsilateral, con las fibras comisurales que provienen del lado opuesto (Price y Powell, 1970c; Valverde, 1965). La distribución de las fibras dentro del BO se extiende desde la capa granulosa a la parte superficial de la capa plexiforme externa (Price y Powell, 1979c).

Otra serie de fibras tiene como origen una población aparentemente homogénea de neuronas localizadas principalmente en la re

gión del núcleo de la rama horizontal de la Banda diagonal (Price, 1969; Price y Powell, 1970e; Broadwell, 1974; Davis y col. 1978; Divac, 1975, Broadwell y Jacobowitz, 1976). Esta población neuronal se extiende en la parte anterior del hipotálamo lateral y la región lateral de la zona preóptica (Broadwell y Jacobowitz, 1976; Dennis y Kerr, 1976; Davis, 1978; De Olmos, 1978; Guevara-Aguilar, 1982).

Según Broadwell y Jacobowitz (1976) estas últimas estructuras se proyectarían sobre el BO por el HPM, la Banda Diagonal y el tracto olfatorio intermedio. Estos mismos autores, con la técnica de fluorescencia consideran como probable la naturaleza noradrenérgica, por la fluorescencia observada en la capa de células granulosas fibras de color verde; presentan además argumentos experimentales apoyando; una inervación serotoninérgica de la región periglomerular, por la característica fluorescencia amarilla.

Evidencias electrofisiológicas de la presencia de fibras centrífugas al BO

Desde 1953, Arduini y Moruzzi describieron respuestas de reclutamiento en el bulbo olfatorio al estimular los núcleos intralaminares del tálamo; estas respuestas eran bloqueadas por estimulación de la formación reticular bulbo-mesencefálica. Estos resultados aducen argumentos en favor de un control neural de la actividad eléctrica del BO. Este tipo de actividad sincrónica parece ser diferente de la actividad inducida, ya descrita por Adrian (1950). Este hecho se apoya en la observación que resulta de separar el BO del resto del cerebro; en estas condiciones la actividad inducida por estimulación olfatoria, sigue presentándose,

en cambio la actividad de reclutamiento desaparece.

Yamamoto e Iwama (1960) en conejos curarizados, demuestran la participación de la formación reticular sobre la vía olfatoria; al estimular la formación reticular a altas frecuencias suprimen la actividad intrínseca y la actividad inducida del BO y observan un efecto inverso, cuando la estructura estimulada en el hipotálamo. De acuerdo con estos resultados, postulan un doble sistema: uno de ellos hipotálamicos, que actuaría como facilitador y el otro reticular, con efecto inhibitorio.

Algunas observaciones ultraestructurales de las vesículas sinápticas que caracterizan los contactos atribuidos a axones centrifugos, hacen suponer que su acción sea excitadora sobre las principales interneuronas (Price, 1968, Price, 1969b; Prince y Powell, 1970c; Pinching, 1972). Tomando en cuenta el papel inhibitorio de estas interneuronas, los axones centrifugos ejercerían, indirectamente una acción moduladora sobre las neuronas del BO. Sin embargo, no se puede excluir la acción sináptica de las fibras centrifugas sobre las células de axón corto. En éste caso, el efecto sería: desinhibición de las neuronas primarias por la inhibición de las células granulosas (Yamamoto y cols. 1963; Callens, 1965; Price y Powell, 1970c).

Organización morfológica del tubérculo olfatorio.

Otras de las estructuras que merece especial atención es el TO. Con la técnica de Gless (Le Gross, Clark y Meyer 1947 y Allison, 1953) identificaron terminales sinápticas en el TO, en la

corteza prepiriforme (CPP) y en la periamigdaloides, al lesionar el BO. White (1965) y Heimer (1968) con la técnica de Nauta o con la de Fink-Heimer, aportaron pruebas adicionales de la participación del TO al recibir fibras del BO. Sin embargo, muchos otros autores se inclinaron a aceptar que sólo la porción antero-lateral del TO recibe fibras del BO. (Le Gross Clark y Meyer, 1947; Meyer y Allison, 1949, Adey, 1953; Cragg, 1961; Lohman, 1963; Powell y col. 1965; Scalia, 1966). En 1971 Price y Powell al dañar el BO, observan que la degeneración se circunscribe a la porción antero-lateral del TO y notaron que en los experimentos en que dañaban la porción dorsal del BO, sólo la parte antero-lateral del TO sufría degeneración, por el contrario, las lesiones a la porción ventral del BO, ocasionaban degeneración en toda la extensión del TO. En consecuencia proponen una distribución laminar en la que la parte ventral del BO proyectaría a la porción postero-medial y la porción dorsal a la antero-lateral. Recientemente, Price (1973) usando técnicas de autoradiografía, describe la terminación de las fibras del BO, las cuales alcanzan la capa IA del TO, en relación con los segmentos distales de las dendritas apicales de las células piramidales, mientras que las fibras que provienen de la corteza prepiriforme terminan en la capa IB.

El TO a diferencia de la CPP contiene sólo 3 capas: la capa I o capa plexiforme superficial, la capa II o capa de células piramidales y la capa III, polimórfica o capa de células profundas. La ca

pa I se ha subdividido, dentro de una porción superficial llamada capa IA y una porción profunda IB.

El TO como origen de fibras centrífugas al BO

Se ha demostrado que en la porción profunda o polimórfica del TO se localizan los somas de las neuronas, cuyos axones proyectan al BO. Cragg (1962) al lesionar el TO y la CPP de un lado, aproximadamente 5 mm posterior a la porción caudal del BO observó degeneración densa alrededor de la capa interna de las células granulosas del BO. Heimer (1968) propone al TO como un eslabón en las interconexiones entre el sistema olfatorio y el hipotálamo, actuando como sitio de origen de las fibras centrífugas al BO.

Algunos autores negaban al TO como sitio de origen de fibras centrífugas al BO. Price en 1969 al practicar lesiones en el TO no encuentra degeneración en el BO y sugiere que son los núcleos de la rama horizontal de Broca el sitio de origen. Sin embargo, Heimer (1968) ya había reportado que lesiones del TO en ratas, invariablemente resultaban en degeneración de las fibras dirigidas rostralmente las cuales alcanzaban al BO para terminar tan periféricamente como a nivel periglomerular. Haberly Price (1978), reportan que la administración PR dentro del BO marca la porción más rostral de la rama horizontal de la banda diagonal la porción correspondiente a la parte más profunda y lateral.

del TO. Aun actualmente con la técnica trazadora de la peroxidasa del rábano hay desacuerdo sobre que parte del TO proyecta al BO, si es la porción anterolateral (Dennis y Kerr, 1976), tanto la porción

caudal como la rostral (Shafa y Meisami, 1977; De Olmos, 1978) o bien esa porción del TO donde nace el HPM (Davis, 1978). En un trabajo reciente (Guevara-Aguilar y cols. 1982), nosotros con la técnica de la PR administrada en el BO demostramos la presencia de neuronas marcadas en toda la extensión del TO.

Aferencias y eferencias del TO

El TO está innervado por otras estructuras olfatorias, así, recibe proyecciones de los núcleos del TOL, de la corteza entorrinal, de la CPP, de la Banda Diagonal de Broca, del núcleo cortical de la amígdala (Valverde, 1963; Prince, 1973; Haberly y Prince, 1978).

Por otra parte el TO inerva a su vez otras estructuras olfatorias. Valverde (1963) demostró que las neuronas del TO proyectan sus axones hacia la CPP, a través del tracto tubérculo-piriforme; al septum a través del tracto tubérculo-septal. La región amigdaloides anterior y la región preóptica también reciben innervación procedente del TO.

La mayoría de los axones de las células del TO forman fascículos que se incorporan a las fibras del HPM. También se ha identificado innervación de estructuras diencefálicas por parte del TO. Con técnicas de plata, Heimer y cols. (1975) demostraron que el TO proyecta a la parte medial del núcleo talámico mediodorsal y al núcleo gemini hipotalámico. La aplicación de peroxidasa del rábano (PR), hecha por estos mismos autores en los núcleos antes mencio-

nados permitió observar neuronas marcadas en la capa polimórfica del TO. Scott y Leonard, (1971) y Scott. y Chafin (1975) destacan el papel del TO como estructura de relevo de influencias olfatorias al hipotálamo.

Así como el BO el TO recibe información de estructuras diencefálicas y mesencefálicas. Con la técnica de la PR se han demostrado fibras provenientes de los núcleos túbromamilares, región medial y dorsal del hipotálamo, de los núcleos paraventriculares y parafasciculares talámicos, de los núcleos del rafé dorsal y mediano, del área dopaminérgica ventral tegmental, de la sustancia negra, del locus coeruleus (Haberly y Price, 1978; Solano-Flores y col., 1980, 1981; Guevara-Aguilar y col. 1982).

Uno de los primeros autores que le asignaron un papel de estructura de relevo al TO fue Cragg (1962), este autor encontró fibras degeneradas en el TO, después de efectuar lesiones electrolíticas en la formación reticular.

Con técnicas neurohistoquímicas, Okada y cols. (1977) determinaron altas concentraciones de GABA en la capa polimórfica del TO. Brownstein y cols. (1974) describen concentraciones elevadas de dopamina en el TO; Palkovits y cols. (1977 a, b) demuestran una rica inervación serotoninérgica, y la presencia de fibras colinérgicas en el TO, este último dato se apoya también en las observaciones de Shute y Lewis (1977), también se ha llegado a demostrar la presencia de acetilcolinesterasa (Jacobowitz y Palkovits, 1974).

Recientemente Fallon y Moore al lesionar el Locus Coeruleus (LC) encuentran que las concentraciones de norepinefrina en el TO se ven significativamente reducidas, y describen además, que las lesiones de la sustancia nigra, y del área tegmental ventral producen un fuerte decremento del contenido de dopamina en el TO.

Evidencias electrofisiológicas del TO como origen de fibras centrífugas al BO

Con técnicas electrofisiológicas Kerr y Hagbarth (1955), demostraron que el TO ejerce una profunda influencia depresora sobre la actividad eléctrica espontánea, del BO así también como sobre la inducida por estimulación olfatoria.

En 1973 (Guevara-Aguilar y cols.), en experimentos llevados a cabo en nuestro laboratorio, demostramos que la estimulación de la formación reticular, en el área correspondiente a los centros respiratorios evocaba respuestas bilaterales en el BO de gatos, así como en el TO, el TOL y la CPP. Las menores latencias de los componentes de potenciales evocados fueron los registrados en el TO. El componente lento del potencial evocado registrado en el BO así como la respuesta registrada en la CPP, desaparecen cuando se aplica estimulación repetitiva a la formación reticular a frecuencias de 10/s, cosa que no ocurrió con la respuesta registrada en el TO, la cual se puede llegar a registrar aun bajo estimulación de 50hz. Estos hechos nos sugirieron que debía existir un mayor número de sinápsis involucradas en la generación de la respuesta en la CPP, que las co

rrespondientes en el TO. Con el propósito de investigar el origen de las fibras aferentes al BO que viajan por el TOL, efectuamos lesiones electrolíticas tanto en la CPP como en el TO, encontrando que las lesiones de la CPP no suprimían las respuestas en el BO o en el TO por la estimulación de la formación reticular bulbar mesencefálica, en cambio la lesión del TO o su anestesia con procaina, suprime los potenciales evocados en el BO, en el TOL y en la CPP provocados por la estimulación de la formación reticular. Todos estos datos y considerando que la CPP es origen de fibras centrífugas al BO (Cragg, 1962; Heimer, 1968), nos hacían pensar que el TO es una estructura que podría actuar como una estación común para las influencias extraolfatorias que se ejercen sobre la vía olfatoria y las propias intraolfatorias.

En 1976, (Aguilar-Baturoni y cols.) demostraron que la estimulación de los núcleos hipotalámicos lateral y posterior en gatos despiertos durante 5 s y a una frecuencia de 40 Hz y 0.5 mA de corriente, desencadenaba en el BO un cambio en el patrón electroencefalográfico, que consistía en: ondas de baja amplitud substituídas por descargas en forma de husos de mayor amplitud, semejantes a las ya descritas en la reacción de despertar del BO por Lavin y cols. (1959); también observamos una respuesta conductual de atención. Las respuestas perduraban hasta 5 minutos después de suspendido el tren de estimulación; con corrientes de estimulación de 3.5 mA se obtuvo el mismo tipo de respuesta, pero no circunscrito al BO ipsilateral sino que alcanzaba al BO contralateral, acompañada por una respuesta conductual

de defensa. Estos mismos efectos fueron registrados en la CPP, en el TOL y en el TO por estimulación del hipotálamo posterior así también como por la estimulación del núcleo HL, en la porción cubierta por el HPM.

La aplicación tópica de procaina en el TO abolió los ~~potencia-~~
~~los evocados en el BO,~~ la CPP, el TOL; todos estos datos ponían de manifiesto una influencia de los núcleos hipotalámicos sobre la actividad de las estructuras olfatorias y planteaban nuevamente al TO como una estación de relevo para las fibras aferentes que se dirigen al BO. En un trabajo ulterior demostramos que el HPM podía ser la vía de proyección de los núcleos hipotalámicos hacia el BO, TO y CPP (Guevara-Aguilar, 1978).

Datos conductuales

Hagamen y cols. (1977) hicieron observaciones muy interesantes sobre el efecto de lesionar el TO sobre los mecanismos de integridad sensorial. Los animales se sometían antes y después de la lesión a pruebas de integridad sensorial consistentes en la presentación de objetos móviles ante el campo visual, en la detección del ruido ocasionado por la caída de objetos, en la reacción a pinchazos en diversas partes del cuerpo del animal, y en la presentación de alimentos observándose una indiferencia a los estímulos cuando estos fueron presentados del lado contralateral a la lesión, mientras que si eran presentados del lado ipsilateral se observaba una respuesta exagerada de atención. Estas observaciones hacen reflexionar a los autores

y responden que la lesión del TO podría estar interrumpiendo sistemas de fibras ascendentes y descendentes que pasan o terminan en el TO como por ejemplo el HPM, el cual proyecta de la corteza orbital hacia las zonas reticulares del tronco cerebral y las proyecciones desde estas zonas hacia el telencéfalo. Este sistema podría estar involucrado en la modulación de mecanismos de atención hacia estímulos relevantes del medio ambiente.

Gervais (1979) hizo registros de la actividad multiunitaria del BO en ratas íntegras y lesionadas unilateralmente en el TO; así como registros electrocorticográficos y electromiográficos con el propósito de valorar el estado de vigilia de sus animales; estos registros se llevaron a cabo cuando los animales saciados o bien hambrientos recibían un estímulo olfatorio. En los animales despiertos y hambrientos la lesión ocasionó una disminución de la excitabilidad bulbar en respuesta al olor a comida, por otro lado después de la lesión desapareció el aumento en la excitabilidad bulbar que normalmente ocurre al pasar del estado de vigilia al estado de sueño de ondas lentas en ambos estados de hambre. Con lo anterior este autor concluye que la lesión provocó una disminución en el efecto general de despertar a nivel bulbar en los estados del ciclo de vigilia. Además, el hecho de que se registraran efectos similares en ambos lados después de la lesión unilateral del TO, sugiere que este último está involucrado en el control interbulbar de la actividad bulbar.

Organización morfológica de la corteza prepiriforme

La corteza del lóbulo piriforme se divide claramente dentro de una región anterior o prepiriforme y una región posterior o entorrinal. Desde los trabajos de Ramón y Cajal (1904), se conocen 4 capas en la CPP. La primera capa, superficial, presenta: a) colaterales del TOL b) dendritas de las células de las capas subyacentes c) colaterales de los axones ascendentes de las células estrelladas gigantes de la capa IV. Esta capa I puede ser dividida dentro de una porción profunda o capas IA y IB, (Valverde, 1965). La capa IA se caracteriza por un predominio de pequeñas células gliales; ésta capa es el sitio exclusivo de terminación de los axones del BO; mientras que la capa IB recibe los axones de la CPP del lado opuesto por vía comisural (Price, 1973).

La segunda capa presenta a) dendritas ascendentes de las 2 capas subyacentes b) células piramidales pequeñas y polimórficas c) colaterales esparcidas de los axones de las células de esta capa y algunas colaterales ascendentes y descendentes de los axones de las células de las capas subyacentes d) los axones ascendentes de las células estrelladas de la capa IV.

La tercera capa contiene a) células piramidales de tamaño mediano b) dendritas ascendentes de las células de la capa IV c) axones ascendentes de las células estrelladas de las capas subyacentes d) algunas colaterales ascendentes de las células piramidales de la capa IV e) axones descendentes de células de la 2a. capa.

Curiosamente las células piramidales de tamaño mediano encontradas en la 3a. capa, no presentan la forma típica observada en la neocorteza. Los axones de las células de ésta capa descienden a el área amigdalóidea anterior cursando posteriormente en el tracto tubérculo-piriforme.

La capa IV presenta: a) células piramidales gigantes, sus dendritas apicales ascienden a la primera capa b) células estrelladas con axones ascendentes, sus cuerpos se localizan en la parte medial de la capa IV. Las dendritas de estas células radían en todas direcciones y sus axones pueden descender inicialmente y después ascender directamente a la primera capa, donde emiten una gran cantidad de colaterales que se entremezclan con las fibras del TOL c) células horizontales, que yacen en el límite inferior, son células fusiformes y sus dendritas pasan en dirección horizontal. Los axones de estas células descienden oblicuamente para alcanzar el tracto tubérculo-piriforme. Los axones gruesos de las células de la capa IV de la CPP son grandes contribuyentes del HPM.

La CPP al igual que el TO es una estructura de proyección de los axones de las células mitrales del BO, Con técnicas de degeneración como la Nauta-Gygax se ha localizado degeneración en las capas más superficiales de la CPP (capa IA), después de las lesiones circunscritas al BO (Cragg, 1962; Powell y cols. 1963; Lohman y Lammers, 1963; White, 1965; Mascitti y Ortega, 1966).

Si la lesión ocupa la comisura anterior (CA), las fibras degeneradas pueden ser trazadas a las capas profundas de la CPP del mismo lado.

En un intento, por definir las proyecciones eferentes de la CPP, Powell y cols., (1963) practicaron lesiones circunscritas a la CPP, en todos estos experimentos, un grupo numeroso de fibras degeneradas se encontraron que se extendían medialmente dentro de la región preóptica lateral. El mismo Powell descubre una proyección importante de la CPP al hipotálamo, la importancia de ésta observación es la relación directa entre el sistema olfatorio y el hipotálamo rostral, con solamente 2 sinápsis interpuestas entre el receptor y las células del hipotálamo.

Desde las observaciones de White (1965), se observó la carencia de relación punto a punto dentro del área de proyección del BO a través del TOL a la CPP; lo que indicaba que una activación mínima del BO podía realmente activar a la corteza olfatoria en su totalidad. Esta observación coincidía con las observaciones de Allison y Warwick (1949) de una convergencia de 1000:1 de las fibras del nervio olfatorio sobre elementos olfatorios únicos, esto podría explicar la extrema sensibilidad del sistema olfatorio.

La CPP como sitio de origen de las fibras centrífugas al BO

Las lesiones en la CPP, invariablemente causan degeneración de fibras que se dirigen rostralmente, muchas de las cuales se extienden al interior del BO para terminar tan superficialmente como a nivel peri

glomerular (Cragg, 1962; Powell, Cowan y Raisman, 1965, Heimer, 1968); también se ve degeneración terminal entre los cuerpos celulares profundos a la capa plexiforme.

En 1969, Price al practicar lesiones a la CPP, no encuentra degeneración en el BO, sin embargo opina que las fibras desde la CPP a los NOA terminan en la mitad profunda de la capa plexiforme de los NOA y propone como sitio principal de origen de las fibras centrífugas al BO a los núcleos de la rama horizontal de la Banda diagonal.

Mediante microscopía electrónica, Price (1970a) al estudiar el sitio de terminación de las fibras centrífugas al BO, localiza terminales degeneradas solamente en la mitad profunda de la capa plexiforme externa del BO, siempre y cuando la lesión se restringiera a los núcleos de la Banda Horizontal, en cambio después de lesionar la CA, los axones degenerados se observaban a nivel de la capa de las células granulosas.

Este mismo autor (1970) repite lesiones a la CPP en ratas sin dañar al TO y encuentra degeneración en el HPM, en el hipotálamo posterolateral, tálamo, núcleo habenuar medio dorsal y núcleo habenuar lateral, sin encontrar degeneración en el BO, en cambio en aquellos experimentos en los que se llegaba a lesionar el TOL era posible observar degeneración terminal en el BO a nivel de la capa glomerular. Pero en 1971 con lesiones restringidas a la parte dorsal del BO encuentra degeneración solamente en la parte antero-lateral del TO y con lesiones en la parte ventral del BO, se induce degeneración en todo el TO.

Con el desarrollo de la técnica de la PR, se vuelve a estudiar el origen de las fibras centrífugas al BO; en diferentes especies gato,

rata, conejo y criceto y los resultados apoyan muchos de los datos publicados con base en técnicas de degeneración, como origen de las fibras centrífugas a: la parte lateral, dorsal y externa de los NOA, la parte más rostral del TO, sin encontrar neuronas marcadas en la porción caudal. a excepción de nuestros resultados (Guevara-Aguilar, 1982) CPP, los núcleos horizontales de la Banda Diagonal (Denis y Kerr, 1976; Shafa y Meisami, 1977; De Olmos y Heimer, 1978).

Aunado a la técnica de la PR, con la técnica de fluorescencia se demostró la presencia de fibras fluorescentes verdes a nivel de la capa de células granulosas del BO y tan distales como la parte lateral de la región preóptica, la porción rostral del área hipotalámica lateral, locus coeruleus y núcleos del rafé dorsal (Broadwell y Jacobowitz, 1976). Así también se observó fluorescencia amarilla en la capa glomerular del BO. Sin embargo ni Broadwell y Jacobowitz en conejos y ratas ni Davis y cols. (1978) en ~~cricetos~~ encuentran neuronas marcadas en el TO, después de haber administrado PR en el BO.

En un estudio llevado a cabo en ratas, Haberly y Price (1978) estudian la distribución de las fibras de la CPP, encontrando que los axones de la capa IIB se dirigen caudalmente y conectan con la CPP del lado contralateral para terminar en la parte posterior de la corteza piriforme y áreas corticales olfatorias adyacentes; mientras que las proyecciones de la capa III se dirigen rostralmente, las células de la capa IIA proyectan a áreas tanto caudales como rostrales. Este autor describe que el TO es la única área cortical olfatoria que carece de un sistema

de fibras de asociación, intrínsecas o extrínsecas. A diferencia de lo observado, en el caso de la CPP, la cual mantiene por vía comisural una gran cantidad de conexiones, al igual que los NOA que proyectan a las áreas olfatorias del lado opuesto. Estas proyecciones probablemente sirven para coordinar el procesamiento de la información olfatoria sobre los dos lados del cerebro y transferir la información olfatoria a el lado opuesto durante el bloqueo unilateral de la entrada olfatoria. Los autores especulan sobre el posible papel de las proyecciones comisurales en la localización del origen de los olores.

HIPOTESIS DE TRABAJO

El hipotálamo es considerado como una estructura crítica en los mecanismos de regulación neuroendócrinos, viscerales, en la termoregulación, en la conducta alimenticia. Hemos visto en páginas previas el arreglo anatómico-funcional que mantiene ésta estructura con el resto del sistema nervioso central. La presencia de diferentes tipos de fibras con orígenes diferentes.

Ha quedado de manifiesto que el HPM es la vía más importante que el hipotálamo utiliza para comunicarse con estructuras límbicas y mesencefálicas. Por otra parte el sistema olfatorio, es una de las estructuras altamente desarrolladas en los animales macrosmáticos; no podemos dejar de lado el importante papel que éste sistema tiene en las conductas sexual, el olor del animal del sexo opuesto; en la conducta alimenticia, olor de un alimento en un animal hambriento. De todos estos datos parecía razonable analizar de qué manera estos dos sistemas están interconectados. Es el propósito de éste trabajo experimental describir con diferentes técnicas el sistema de interconexión entre ambas estructuras.

Si estos sistemas están interconectados, la estimulación eléctrica de los núcleos hipotalámicos lateral, ventromedial o posterior deberán provocar una respuesta en los diferentes niveles de la vía olfatoria (BO, TO o CPP). La administración de PR en el BO o en el TO marcará neuronas en los mismos núcleos hipotalámicos cuya

estimulación modifica la actividad hipersincrónica del sistema olfatorio o provoca respuestas en los diferentes niveles del sistema olfatorio.

Si el hipotálamo está regulando la actividad del BO, su estimulación deberá cambiar el patrón de actividad de las neuronas registradas. De todos los sistemas de interconexión analizados resalta la presencia del HPM como vía de interconexión de estos sistemas, demostraremos a través de secciones electrolíticas a diferentes niveles de su ascenso, o bien depletando con 6-OHDA ya que es sabido, y se mencionó en líneas previas su alto contenido en catecolaminas su participación como el sistema que interconecta al sistema olfatorio con el hipotálamo. En trabajos previos, (Aguilar-Baturoni y cols. 1976; Guevara-Aguilar y Aguilar-Baturoni, 1978) se demostró que las proyecciones hipotalámicas al sistema olfatorio son bilaterales, diseñamos experimentos para probar el sitio en el cual ocurre la decusación y con la ayuda de la PR marcamos el nivel al cual los axones cruzan al lado contralateral.

MATERIAL Y METODO

La identificación de la proyección hipotálamo-sistema olfatorio, se llevó a cabo utilizando técnicas electrofisiológicas e histológicas, dentro de estas últimas la que escogimos fue la de la PR.

Uno de los procedimientos que permiten analizar anatómica y funcionalmente las conexiones neuronales que intervienen en fenómenos de integración central es, sin duda, el método de los potenciales provocados. Según Chang (1959) los potenciales provocados deberán reunir las siguientes características:

- a) guardar una relación temporal definida respecto al inicio del estímulo. Esto significa que tienen un período de latencia fijo en las mismas condiciones experimentales.
- b) constituir un patrón de respuesta característico para un sistema de terminado.
- c) registrarse en forma máxima en un área limitada dentro del sistema nervioso central.
- d) tener una magnitud directamente proporcional a la magnitud del estímulo aplicado.

El registro de la actividad extracelular ofrece la ventaja de dar información sobre la actividad de una neurona o de un grupo pequeño de neuronas dentro de una población heterogénea, haciendo posible valorar si una estructura, al ser estimulada, influye en la actividad de la unidad registrada.

Dentro de las técnicas histológicas que usamos, recurrimos a la técnica de la peroxidasa del rábano.

La PR es una enzima que al ser inyectada como una solución acuosa dentro de una neuropila es fagocitada por las terminales axónicas y transportada retrógradamente a el soma neural, para ser finalmente hidrolizada.

Un problema crítico en los estudios experimentales que usan la PR es la determinación del sitio efectivo de inyección, en el cual intervienen factores como la técnica de la administración, el daño causado por los factores mecánicos durante la administración, la velocidad de ésta y las características del tejido donde se hizo la administración.

La concentración de la solución de PR administrada influye sobre la captación y distribución de la PR, aunque no se conoce ningún estudio sistemático al respecto. Con concentraciones bajas o medianas (10-30%) y pequeñas inyecciones (0.05-010 μ l), el sitio de la inyección va a quedar definido por el tamaño de la pipeta.

El tiempo de sobrevida y sus efectos sobre el sitio de la inyección y la interpretación de las conexiones es uno de los aspectos menos estudiados del transporte retrógrado.

Hedreen y cols. (1977) han demostrado que los sitios de inyección en el núcleo caudado de la rata rápidamente se retraen en un período de 24 hs. Si los tiempos de sobrevida son demasiado cortos, la enzima no puede difundir en su totalidad, circunscribiéndose a la

vecindad inmediata al sitio de inyección; y las neuronas que proyectan a estas áreas, por lo tanto, no tuvieron el tiempo suficiente antes de la perfusión para haber transportado y acumulado la enzima. Se considera que los tiempos de sobrevida de 20 a 60 h parecen ser los más satisfactorios en especies como rata, mono, gato, erizo, etc. Para nuestros experimentos los tiempos que nosotros usamos fueron de 24-36 h. tiempo en el cual mucha de la proteína ya había sido transportada a los somas que proyectan dentro del sitio de inyección y una pequeña fracción de la enzima ha sido destruída por las hidrolasas de los lisosomas. La enzima cataliza la reacción del peróxido de hidrógeno para finalmente dar agua y oxígeno. El oxígeno, al quedar libre, oxida a la bencidina o diaminobencidina (que son los substratos con los cuales se incubaba la enzima) obteniéndose un producto que adquiere una coloración y que depositado dentro de los somas neurales, los hace visibles.

Existen 2 tipos de PR el tipo II y el tipo VI, los cuales difieren en su eficiencia como trazadores. De acuerdo con Sherlock y Raisman (1975), el tipo II requiere tiempos de sobrevida de 2 semanas para su demostración, en cambio el tipo VI puede ser visible tan sólo en 24 h. alcanzando su máxima concentración alrededor de las 48 h. y al cabo de una semana desaparece.

La totalidad de la fase experimental fue realizada en 70 gatos adultos de ambos sexos con pesos entre 2.5 y 3.5 kg. y en un lote adicional de 30 ratas de la cepa Wistar de ambos sexos con pesos

entre 260 y 310 g.

Como se usaron diferentes técnicas, harémos una breve descripción de cada una de ellas.

Técnica de los potenciales provocados

Este método se realizó en 20 gatos. Los animales se anestesiaban con éter, mientras se hacía la traqueostomía y la venodisección, terminada ésta fase se administraba por vía I.V. alfa-cloralosa, a dosis de 70 mg/Kg. de peso. Los animales anestesiados se colocaban en aparato estereotáxico de Horsley-Clark. Con la ayuda de un taladro dental se practicaban orificios en las estructuras a explorar. Algunos experimentos requirieron de lesiones electrolíticas, secciones de diversas estructuras o tractos.

La temperatura corporal del animal se mantuvo entre 37o y 38o C con la ayuda de un colchón eléctrico. Evitamos la desecación del tejido nervioso cubriéndola con una capa de aceite mineral. En los experimentos llevados a cabo en ratas se utilizó uretano I.P. a dosis de (1.5/Kg).

Técnica de estimulación

Se utilizaron electrodos concéntricos de acero inoxidable, o bien alambres de acero inoxidable paralelos entre sí, con una separación de 0.5 mm entre sus puntas y aislados con barníz (insulating red varnish). La resistencia de los electrodos fue del orden de los 10-20 M Ω . Utilizamos un generador de pulsos rectangulares a través de una unidad de aislamientos de estímulos; la corriente aplicada fue

del orden de 0.5-1.5 mA durante 0.1 a 0.5 ms. el área de estimulación cubría una extensión desde F 7.5 a 13.5; L 0.5-4.0 y en profundidad de 0.0 a -7.0 (según el atlas de Snider y Niemer 1961). Se hicieron determinaciones en cada preparación de umbral para cada una de las respuestas registradas.

En los experimentos llevados a cabo en ratas, las coordenadas de estimulación fueron Pl.0 a 2.5; L 0.0 a 2.0 y profundidad de -5.0 a -8.0 (las coordenadas se toman a partir del bregma, la cual representa el cero). La posición de la cabeza es completamente horizontal. Los sitios de estimulación fueron marcados, haciendo pasar corriente directa (50 μ A durante 10 s). En los experimentos de mapeo se hicieron un máximo de 3 penetraciones por animal.

Técnica de registro

Los electrodos de registro fueron implantados estereotáxicamente en las siguientes estructuras: corteza prepiriforme (A16.0; L 10.0; H 0.0 a -5.0), tubérculo olfatorio (A18.0; L 4.0 H 0 a -5.0) y bulbo olfatorio, tanto homo como contralateral.

Se obtuvieron registros monopolares y bipolares. Los registros bipolares se hicieron con electrodos concéntricos de acero inoxidable o bien con dos alambres paralelos con separación de 1.0 mm entre sus puntas. Para el caso de los registros monopolares se utilizaba un solo alambre como polo activo y el electrodo indiferente consistía en una aguja del # 27 clavada en la masa muscular.

La colocación de los electrodos en los bulbos olfatorios fue ba-

jo visualización directa, colocando el electrodo en la superficie, en este punto se tomaba la lectura como cero y se profundizaba 5mm. Para los experimentos de mapeo se fue descendiendo desde la superficie hasta la profundidad en pasos de 100 a 500 μ M. En un grupo de 20 animales se hicieron lesiones electrolíticas aplicando 2-10 mA de corriente directa negativa durante 30 s, o bien lesiones con una cuchilla calibrada estereotáxicamente a nivel del cuerpo caloso, de la comisura anterior, supramamilar, supraoptica o de la comisura posterior.

Para el caso de lesiones del HPM, se siguieron las técnicas de: a) la ya descrita haciendo pasar corriente directa negativa o b) usando la técnica descrita por Sclafani y Grossman (1969), c) tercera técnica usada la administración de 6OHDA depletar de catecolaminas, como fue mencionado en la introducción el HPM contiene fibras catecolaminérgicas, Se usó ésta técnica con un doble propósito, comprobar la participación del HPM en las proyecciones al SO y verificar que al BO llegan fibras de naturaleza catecolaminérgica. Las lesiones o secciones se hacían mientras se registraba en los BOs, TOs y CPPs.

Los potenciales evocados se registraban en un osciloscopio de memoria 513 N a través de un preamplificador de corriente alterna con una constante de tiempo de 0.16 a 0.12 ms y fotografiados con una cámara quimográfica.

Técnicas de localización de electrodos

La posición de los electrodos y el sitio de las lesiones fueron confirmados sistemáticamente. Los sitios de estimulación y registro se marcaban haciendo pasar corriente directa (50 μ A durante 10s). Al final de los experimentos los animales eran perfundidos con solución de formalina al 10% a la cual se le había añadido ferrocianuro de potasio, se hicieron cortes histológicos de 80 μ M, por congelación y se tiñeron con la técnica de los electrodos así como la extensión de la lesión. En algunos experimentos se utilizó la técnica de Fink-Heimer para seguir la degeneración, sobre todo en los experimentos en los cuales la 6OHDA era utilizada como lesionador.

Registro de actividad unitaria

Para ésta sección experimental se utilizaron gatos y ratas. Los gatos eran anestesiados con hidrato de cloral (450 mg/Kg), previa dosis de largactil (25 mg/Kg), se practicaba traqueostomía y se diseccionaba la vena radial con el objeto de tener permeable una vía, para administrar posteriormente el relajante muscular cuando el experimento así lo requiera (D-tubocurarina o galamina).

La técnica estereotáxica es la misma que para la descrita en la técnica de potenciales evocados. El tipo de electrodos usados para estimulación y/o registro eran similares a los ya descritos. Los estímulos usados fueron o pulsos únicos o trenes de estimulación de 0.5 μ A a 2 mA con duraciones de .3 a 5 ms, durante 1 a 2 s. Las frecuencias probadas fueron de 10 a 100 Hz.

Técnica de registro

Se utilizaron pipetas llenas con una solución de NaCl 2M, saturada con un colorante, el verde rápido para marcar la punta de la pipeta e identificar el sitio de registro, en otros casos se sustituía la solución de NaCl 2M por una solución concentrada de HCl, y se pasaba corriente alterna negativa.

Las señales biológicas eran amplificadas a través de primero un preamplificador Pl6 pasadas a través de preamplificadores P511 y después filtradas antes de ser pasadas al Osciloscopio de memoria; al mismo tiempo estas señales eran grabadas en una grabadora Ampex. para así posteriormente analizar los registros con la ayuda de una Computadora PDP 1140.

Análisis de los datos

El análisis de las señales grabadas se llevó a cabo con una computadora analógica-digital PDP-1140 equipada con un sistema disparador de pulsos con nivel variable de entrada. El nivel de este sistema fue ajustado para que cada espiga correspondiese a un pulso cuadrado proporcionado con el conversor analógico digital. Esta maniobra se llevó a cabo haciendo uso de un osciloscopio. Los datos fueron archivados en un disco. La computadora estaba programada para efectuar histogramas peri estímulo con los datos biológicos que le fueron proporcionados.

Un histograma peri estímulo muestra la distribución de las espigas a lo largo del tiempo, respecto y alrededor del instante en

que se presenta el estímulo. Un pico en un histograma periestímulo representa un momento de preferencia de descarga relativo al instante del estímulo (Gerstein y Kiang, 1960). Así el histograma periestímulo es un estimador de probable causa-efecto en el registro de actividad unitaria asociada a un estímulo. La duración del intervalo unidad de lectura de datos (bin), fue de 1000 ms. La duración total de los barridos fue de 30-60s. Se efectuaron sumas de 2-6 barridos para un mismo patrón de estimulación. Los histogramas se proyectaron en la pantalla de la computadora de donde se tomaron fotografías. La película tomada se leyó y los histogramas fueron dibujados.

RASTRO RETROGRADO DE LA PEROXIDASA DEL RABANO

a) Animales. En los experimentos de rastreo retrógrado de la peroxidasa del rábano se utilizaron 13 gatos adultos y 7 ratas Wistar.

b) Anestesia y procedimientos quirúrgicos. Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico a una dosis de 35 mg/kg. La herida quirúrgica y los puntos de contacto con el aparato estereotáxico se anestesiaron con pasta de xilocaína. La cabeza del animal se colocó en un aparato estereotáxico. El pelo de la cabeza fue rasurado. Una herida se efectuó en la piel con el propósito de dejar al descubierto el cráneo por encima de la región del TO o del BO. Se efectuó un orificio en el cráneo con una fresa dental montada en un motor manual. La dura madre subyacente fue cuidadosamente retirada con la punta de una aguja hipodérmica. El tejido cerebral expuesto se mantuvo húmedo con solución salina isotónica.

c) Aplicación de la peroxidasa. Se prepararon 15 μ l de una solución al 25% de peroxidasa del rábano marca Sigma tipo VI en solución amortiguadora de Tris con pH de 8.6. Micropipetas de vidrio con puntas de 25 a 40 μ m de diámetro fueron llenadas con la solución. La punta de la pipeta fue dirigida estereotáxicamente y verticalmente a la región del TO siguiendo las coordenadas estereotáxicas usadas en los experimentos electrofisiológicos. La PR fue aplicada microiontoforéticamente con corriente directa positiva de 2 a 2.5 μ am de intensidad durante 10 minutos, usando como terminal indiferente la oreja del animal. Suspendido el suministro de la corriente se dejó la pipeta intracerebralmente durante 10 minutos más antes de ser retirada lentamente. Al finalizar los bordes de la herida fueron unidos con grapas quirúrgicas.

d) Perfusión. Se dieron 24 horas de sobrevida a los animales antes de ser sacrificados. Se anestesió profundamente al animal y se le perfundió por vía intracardiaca. Primero se perfundió con solución lavadora e inmediatamente con solución fijadora usándose para cada solución un volumen de 500 ml para ratas y de 1000 ml para gatos. La solución lavadora consistió en una mezcla de solución amortiguadora de fosfatos a un pH de 7.3 con sacarosa como agente isosmótico que evitará la ruptura de la membrana celular. Un ml de xilocaína líquida al 1% y 2 ml de heparina (20000 U.I.) en los primeros 250 ml de solución lavadora inyectados, provocaron respectivamente vasodilatación cerebral y evitaron la formación de coágulos que taparan los capilares. La solución fijadora consistió en una mezcla de solución amortiguadora de fosfatos a un pH de 7.3 y sacarosa como agente isosmótico con 1.5% de paraformaldehído como fijador y 2% de glutaraldehído como estabilizador de la enzima PR. Las soluciones se inyectaron con una presión de 80 mm de Hg y a una velocidad de 500 ml durante 10 minutos.

e) Procesamiento del tejido. Los cerebros fueron extraídos y guardados durante 12 horas a 4°C para evitar la desactivación de la enzima y en solución lavadora para que el tejido se embebiera de la sacarosa contenida en ésta, evitándose así la destrucción del tejido al congelarse para su corte. Con un microtomo de congelación se obtuvieron cortes histológicos del cerebro de 60 μ m de espesor. Las secciones fueron procesadas para revelar la peroxidasa, usándose como agentes cromóforos el tetrahidrocloreuro de diaminobenzidina (DAB) que da una coloración café, o bien benzidina (B) que da una coloración azul. Posteriormente las secciones se montaron con gelatina en laminillas de vidrio y se deshidrataron al aire. Para obtener un mejor contraste de las neuronas mar

cadass los corten procesados con DAB se tiñeron con violeta de cresil y los procesados con B fueron teñidos con rojo neutro. A las laminillas se las colocó un cubreobjetos.

f) Análisis. El tejido fue analizado bajo microscopio marca Olympus de dos oculares con iluminación de campo brillantes y de campo obscuro. Los sitios en donde se localizaron neuronas marcadas fueron indicados en dibujos histológicos. Una neurona marcada fue aceptada como positiva si cumplía con los siguientes requisitos. 1.- presencia de gránulos coloridos dentro de su soma y de las dendritas proximales al soma, 2.- buena definición del perfil del soma y 3.- que este perfil fuera semejante al presentado por las neuronas vecinas no marcadas. Se construyeron mapas donde se vertieron los resultados obtenidos de los 13 gatos. Los mapas se construyeron marcando con un círculo, la neurona encontrada en las estructuras analizadas.

CAPITULO IV

RESULTADOS

Efecto de la estimulación del hipotálamo sobre la actividad de las estructuras primarias

Los primeros estudios que se hicieron para investigar, si la región hipotalámica está interconectada con el sistema olfatorio consistieron en colocar electrodos a permanencia en las estructuras olfatorias a estudiar: BO, TOL, TO, y CPP y el área de estimulación correspondió al NHVM o al NHL. Estos experimentos fueron realizados en gatos, los parámetros de estimulación se ajustaron a valores capaces de provocar una conducta de atención (Aguilar-Baturoni y cols. 1976). Se aplicaron pulsos cuadrados durante 5s. de 0.5 mA de intensidad, con duración de cada pulso de 1 ms y con frecuencias de 40 Hz; ésta estimulación producía una clara midriasis (Hess, 1956) pero sin alterar la frecuencia respiratoria o cardíaca como se muestra en la figura 6. Durante la estimulación se podía observar la aparición de una actividad hipersincrónica (husos) en el BO homolateral, como se observa en las figuras 6 y 7, similar a la actividad hipersincrónica descrita por Lavin y cols. 1959, la que fue designada con el nombre de "Reacción del despertar del bulbo olfatorio". La frecuencia intrahusal era de 40 a 50 Hz, sin cambio durante toda la respuesta, la cual era independiente de la intensidad, duración o frecuencia de estimulación. La descarga del BO después de haber cesado la estimulación perduraba por 3-5 minutos. Los intervalos entre huso y huso, gra-

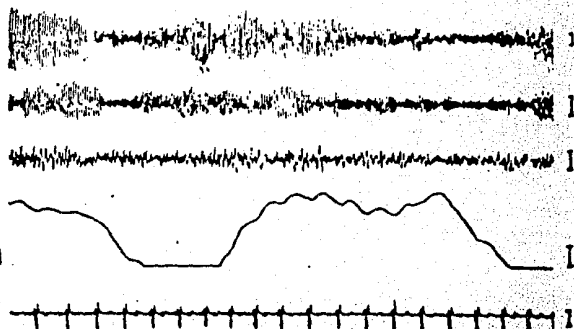
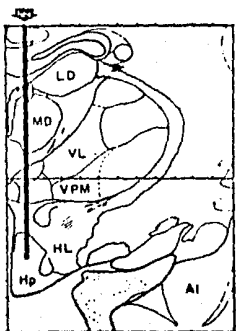
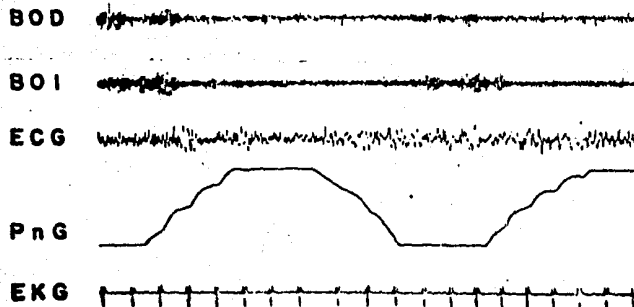


FIGURA 6

Efecto de la estimulación del hipotálamo sobre la actividad hipersincrónica del BO.

Abajo a la izquierda registro bipolar simultáneo de la actividad eléctrica en el BO derecho, trazo superior y en el BO izquierdo trazo inferior. Los electrodos de registro fueron colocados a una profundidad de 6 mm desde la superficie del bulbo. El electrocorticograma (ECG) fue registrando colocando un electrodo en la corteza (giro marginal). Neumograma (PnG) y Electrocardiograma (EKG). A la derecha el efecto de la estimulación del NHP (A10.0, L1.0, H-4.5), como se muestra en el esquema. Arriba a la izquierda fotografía de la cabeza del animal en condiciones controles, previa a la estimulación. A la derecha durante la estimulación hipotalámica del lado derecho (0.5 mA, 1.0s, 40 Hz por 5s). Observe la midriasis bilateral típica de la estimulación hipotalámica. Calibraciones BOD, 100 μ V, BOI 500 μ V. ECG 100 μ V; EKG 80 μ V. Tiempo 1s. (Tomada de Aguilar-Baturoni y col. 1976).

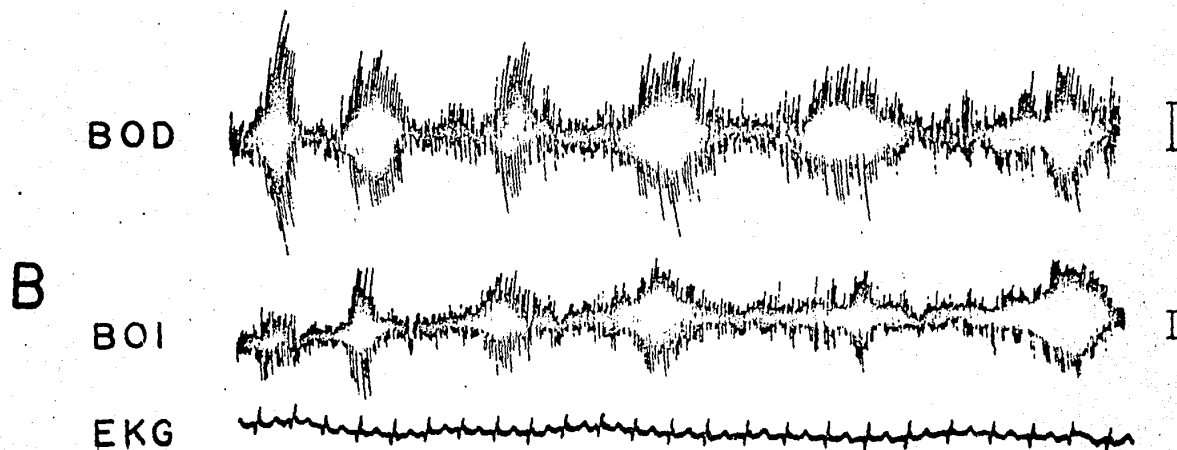


FIGURA 7

Efecto de la estimulación del NHVM sobre la actividad hipersincrónica del BO homo y contralateral.

Registro bipolar simultáneo de ambos BOs. Arriba trazos testigo.

Abajo después de la estimulación del NHVM. Nótese la aparición

de la actividad hipersincrónica en ambos BOs, sin cambio en el

electrocórticograma (ECG); Electrocardiograma (EKG). Calibracio

nes: BOD 500 μ V, BOI 100 μ V. EKG 80 μ V. Tiempo 1s.

dualmente se van alargando desde un valor inicial de 1s durante el primer minuto, hasta 2s al final de la respuesta.

Cuando la intensidad de la estimulación se incrementaba se observaba propagación de la actividad hipersincrónica hacia el BO contralateral (Veáse la figura 7), generalización a la corteza olfatoria y si la intensidad de la estimulación llegaba a ser del orden de los 3.5 mA, el animal desarrollaba los diferentes componentes conductuales de la reacción de defensa (Hess, 1956).

Estos efectos mostrados en la figura 6 para el BO también se encontraron en otras áreas de la vía olfatoria como el TOL, el TO y la CPP. El área cuya estimulación es capaz de provocar esta actividad hipersincrónica en las estructuras olfatorias (área punteada en la figura 8) se extiende desde A 13.0 hasta A 7.5 de acuerdo al atlas de Snider y Neimer, 1960. Es claro que hay una gran correspondencia entre el área cuya estimulación provoca actividad hipersincrónica en las estructuras olfatorias y el trayecto seguido por el HPM. La carencia de cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria (veáse figura 7), observada después de la estimulación, sugieren que estos efectos son centrales. Con el objeto de descargar cualquier influencia periférica, los animales fueron traqueotomizados. La figura 9A muestra la respuesta característica a la estimulación del hipotálamo posterior izquierdo; en la figura 9B, 14 hs después de la traqueostomía se observa que no aparece ninguna respuesta después de la estimulación hipotalámica y solamente 72 hs. figura 9C se observa la aparición de

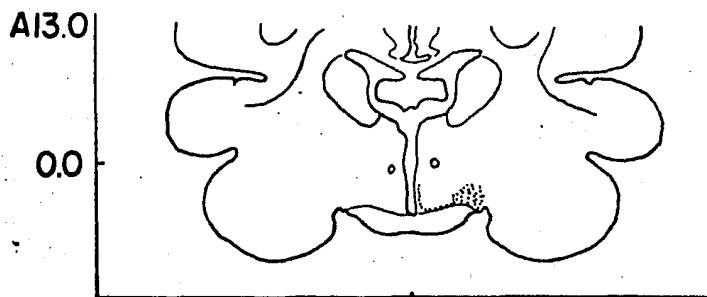
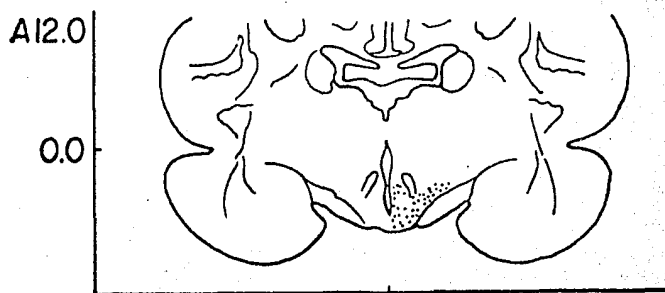
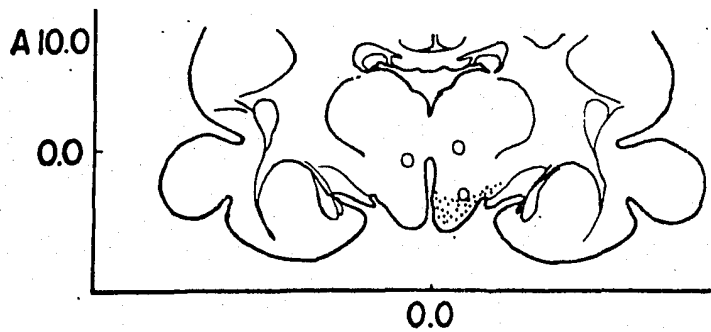
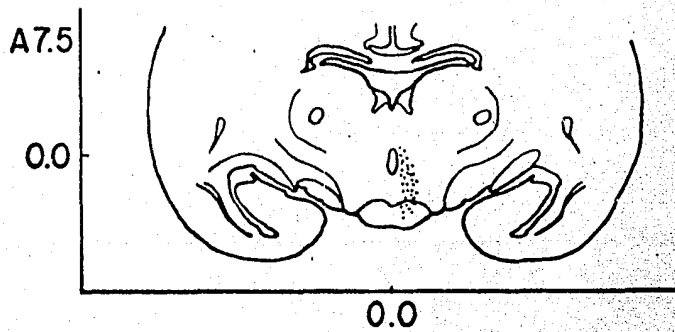
A**B****C****D**

FIGURA 8

Representación esquemática de los sitios cuya estimulación modifica la actividad hipersincrónica en la vía olfatoria.

Cortes esquemáticos tomados del Atlas de Snider y Niemer, 1961, para mostrar (área punteada) los sitios cuya estimulación provocan actividad hipersincrónica en la vía olfatoria: BO, TOL, TO y CPP.

El área se extiende desde A 13.0 hasta A7.5, donde se localizan los núcleos NHP y los núcleos mamilares.

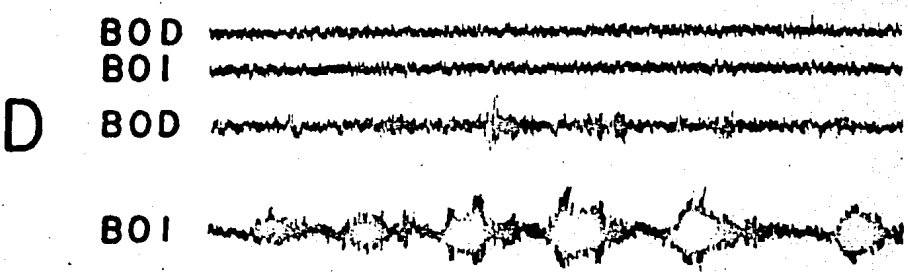
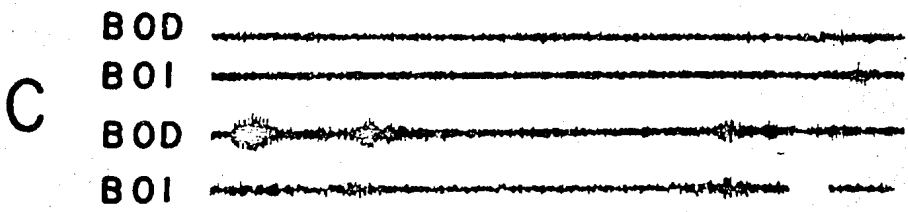
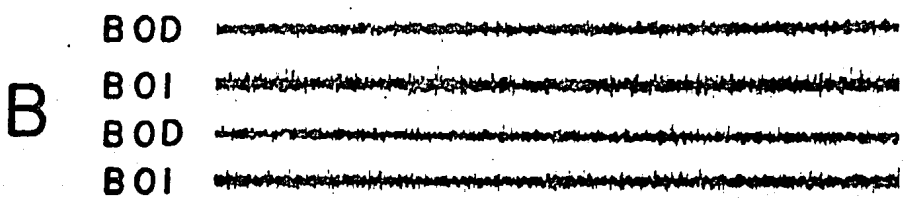
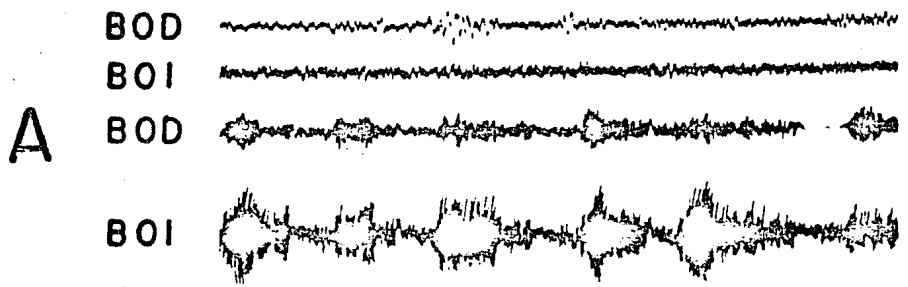


FIGURA 9

Efecto de la traqueostomía sobre la actividad hipersincrónica en el BOD y en el BOI. Los trazos superiores son registros testigo y los inferiores después de la estimulación hipotalámica. A, testigo, entre A y B se traqueotomiza el animal. B, 24 hs después C, 72 hs, D 120 hs después. Se observa la recuperación de la respuesta a la estimulación hipotalámica. Calibraciones 100 μ V 1s. Tomada de Aguilar-Baturoni y col. 1976).

la respuesta hipersincrónica por estimulación hipotalámica y a las 120 hs. figura 9D la respuesta es similar a la mostrada en la figura 9A. Con los resultados experimentales obtenidos con ésta técnica, no era posible conocer más acerca de la influencia que el hipotálamo parecía estar ejerciendo sobre la vía olfatoria, por ejemplo no se podía medir la latencia de aparición de los cambios en la actividad hipersincrónica.

A continuación iniciamos el estudio de las conexiones hipotálamo-sistema olfatorio con la técnica de potenciales provocados (PP).

Vía desde el hipotálamo al sistema olfatorio

Para el desarrollo de ésta fase experimental se procedió a registrar los PP en las diferentes estructuras olfatorias: BO, TOL, TO y CPP, por estimulación de las mismas áreas que producían la actividad hipersincrónica reportada en la sección previa.

a) PP en el BO por estimulación hipotalámica

El electrodo de registro fue bipolar con una separación entre sus puntas de 1.0 mm. Se procedió a hacer una exploración moviendo ya sea el electrodo de estimulación desde A13.5 hasta A7.5 (Atlas de Snider y Niemer, 1961) o bien, el electrodo de registro en dirección ántero-posterior, lateral y en profundidad. Varias deflexiones pudieron ser registradas en cada estación olfatoria. La figura 10 muestra el área cuya estimulación provoca respuestas en el BO homolateral; en el extremo inferior izquierdo se ejemplifican los diferentes componentes registrados en el BO a una profundidad de 4 mm desde

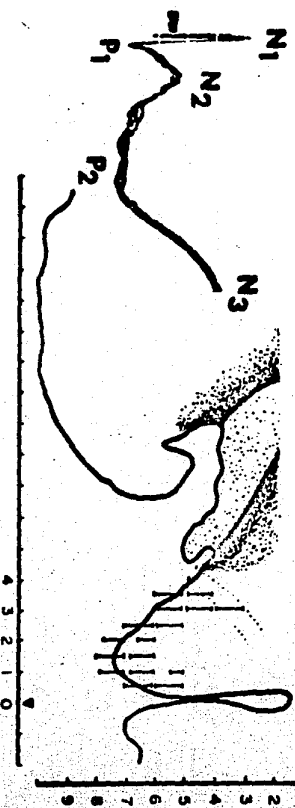
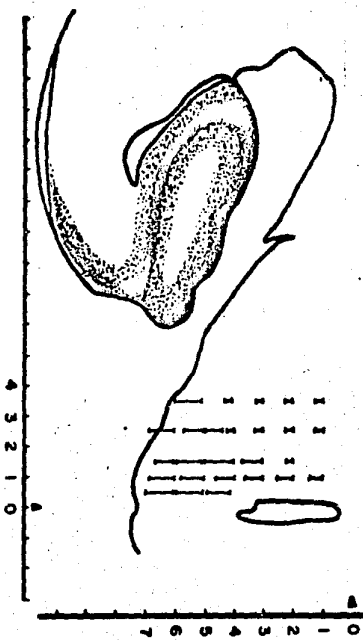
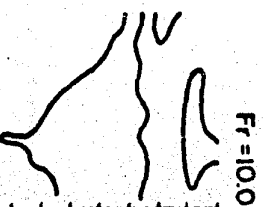
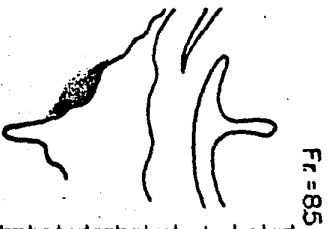
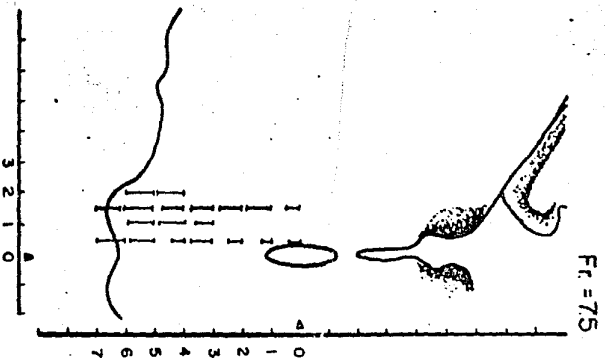


FIGURA 10

Representación esquemática de los sitios que evocan PP en el BO.

Representación esquemática de tres diferentes planos frontales (7.5, 8.5 y 10.0), cuya estimulación provoca la aparición de PP en el BO homo y contralateral. La amplitud de cada barra representa la amplitud del primer componente N1, registrado a diferentes profundidades. La mayor respuestas fue tomada como el 100% para cada preparación. Abajo a la izquierda se muestra un trazo original de la respuesta provocada en el BO homolateral mostrando los diferentes componentes del PP por estimulación del NHP. (Tomada de Guevara-Aguilar y Aguilar-Baturoni, 1978).

la superficie y el cuadro 1 muestra las latencias registradas para cada componente. El electrodo de estimulación se está desplazando en dirección ántero-posterior y lateral como se muestra en la figura 10, desde A10.0 a A7.5. El tamaño de las barras indica la magnitud del primer componente del PP; nuevamente observamos que el área cuya estimulación provoca una respuesta en el BO, corresponde a la señalada, como la zona cubierta por el trayecto del HPM, véase figura 8.

En la figura 11 se muestran originales de los diferentes componentes de los potenciales provocados en el BO ipsilateral, conforme el electrodo de estimulación es descendido como se señala en la parte inferior de la figura 11. Se puede observar que las porciones dorsales del hipotálamo generan los componentes N2 y N3, figura 11A y 11B y conforme el electrodo de estimulación alcanza la porción ventral (ya sea del NHVM o del NHL) el primer componente se incrementa en amplitud mientras que el componente lento N3 disminuye figuras de la 11E a la 11G. Estos registros fueron hechos a una profundidad en el BO de aproximadamente 4 - 5 mm desde la superficie. Se procedió a hacer una exploración similar a la figura anterior pero registrando simultáneamente ambos BOs, con el objeto de conocer si las proyecciones eran bilaterales, se colocó un electrodo en el BO Derecho y otro en el BO Izquierdo, mientras se estimulaba el NHVM izquierdo. La profundidad a la cual se reguló fue 4-5 mm desde la superficie, observamos que los componentes lentos registrados tanto

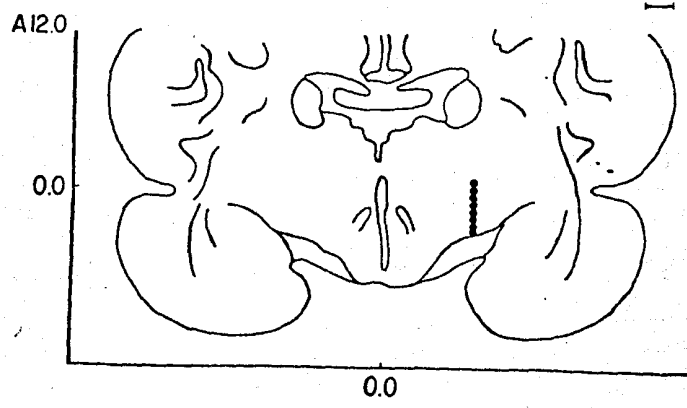
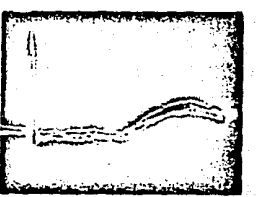
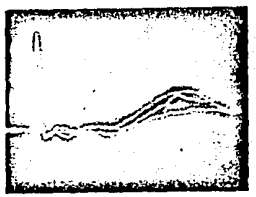
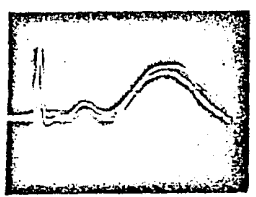
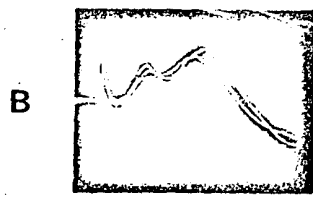
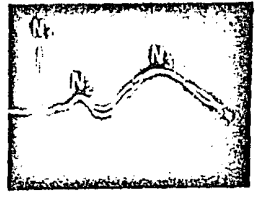


FIGURA 11

Mapeo del BO.

PP registrados desde el BO homolateral a una profundidad de 6 mm desde la superficie, conforme el electrodo de estimulación es descendido en el NHL, en pasos de 500 μ . Superposición de 3 trazos. Coordenadas del electrodo de estimulación (A12.0, L4.0 H: A, 0.0 B: -0.5, C: -1.0, D: -1.5, E: -2.0, G: -3.0, H: 3.5).

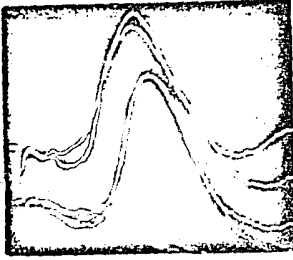
Obsérvese que el primer componente N1 empieza a aparecer a una profundidades de estimulación de -1.0. Calibraciones 100 μ V; 10 ms. Abajo esquema que muestra el descenso del electrodo de estimulación. (Tomada de Guevara-Aguilar y Aguilar-Baturoni, 1978).

en el BO derecho como en el BO izquierdo aparecen simultáneamente, mientras se está estimulando de las porciones dorsales del hipotálamo, llama la atención la aparición simultánea de tanto los componentes lentos como de los componentes rápidos en los bulbos olfatorios, estos últimos, cuando la porción estimulada es la parte ventral de la NHVM. La figura 12 es un registro similar a la figura 11, sólo que en la primera se está registrando simultáneamente de ambos BOs y en ésta última es con registro ipsilateral. La figura 12F, muestra claramente la presencia de todos los componentes registrados en ambos BOs.

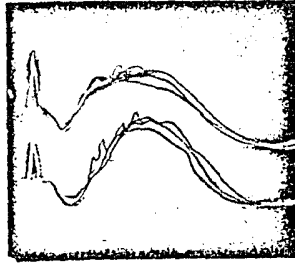
Potenciales provocados en el tubérculo olfatorio

Con el objeto de estudiar las respuestas en las diferentes estructuras olfatorias, se procedió a hacer una exploración moviendo el electrodo de registro desde las porciones más rostrales a las caudales del TO. La figura 13 muestra los resultados obtenidos cuando el electrodo explorador o de registro se va descendiendo en las porciones rostromediales del tubérculo olfatorio y el electrodo de estimulación se mantiene fijo, en éste caso en el NHL (A13.0; L4.0; H-5.0) como se muestra en la figura 13. El registro se inicia en las porciones más profundas del TO y se va descendiendo en pasos de 250 μ M, se observa que conforme la punta del electrodo de registro se acerca a la capa polimórfica y piramidal (-1.5), la amplitud del primer componente N1 aumenta. Si el electrodo de registro se mueve en dirección ántero-posterior y se explora la porción caudo-lateral del TO como de muestra en la figura 14, haciendo descender el electrodo para

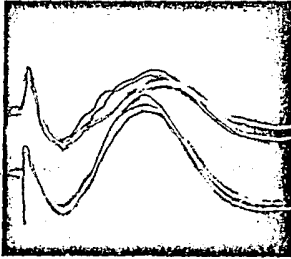
A



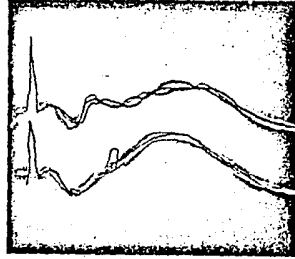
D



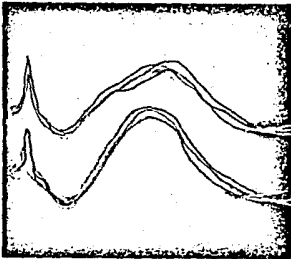
B



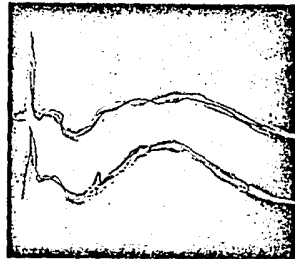
E



C



F

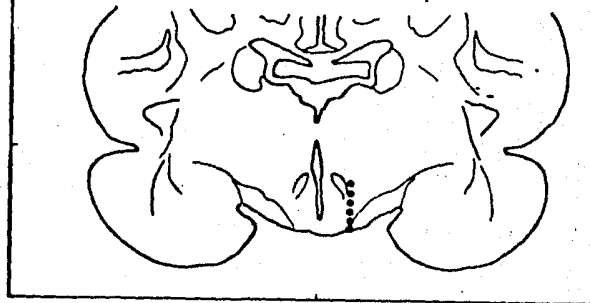


I

I

A12.0

0.0



0.0

FIGURA 12

Mapeo del BO homolateral y contralateral

PP registrados desde el BO homolateral, trazo superior y BO contralateral, trazo inferior, registrados por estimulación del NHVM a diferentes profundidades, en paso de 500 μ . Abajo se esquematiza el sitio de estimulación (A12:0; L2.0 H: A: -3.5, B: 4.0, C: -4.5, D: -5.0, E -5.5; F -6.0. Calibraciones 100 μ V; 10 ms. (Tomado de Guevara-Aguilar y Aguilar Baturoni, 1978).

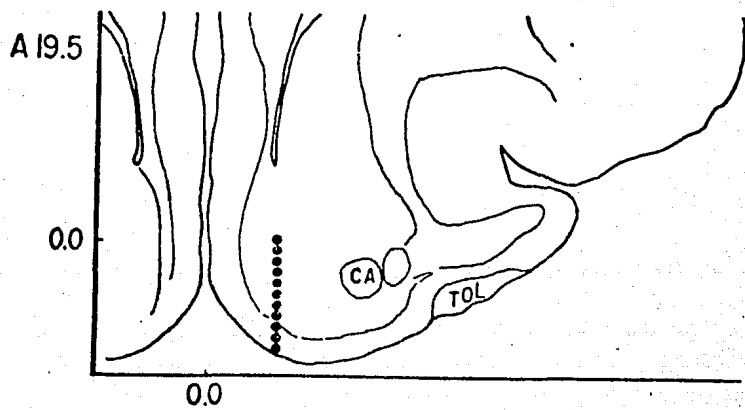
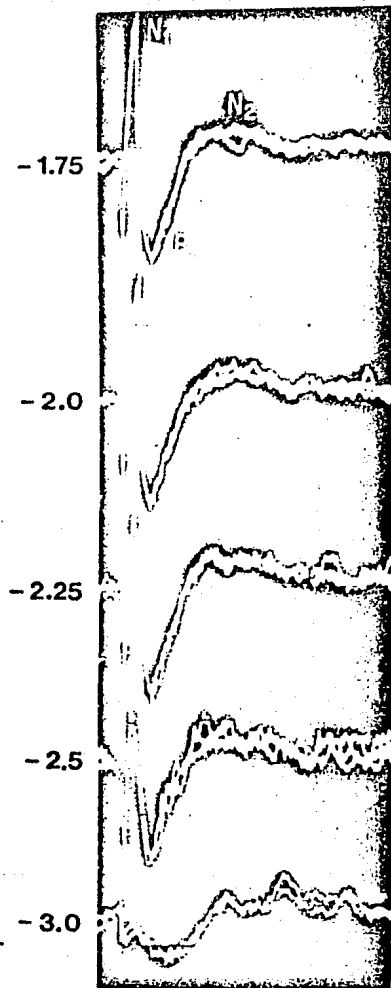
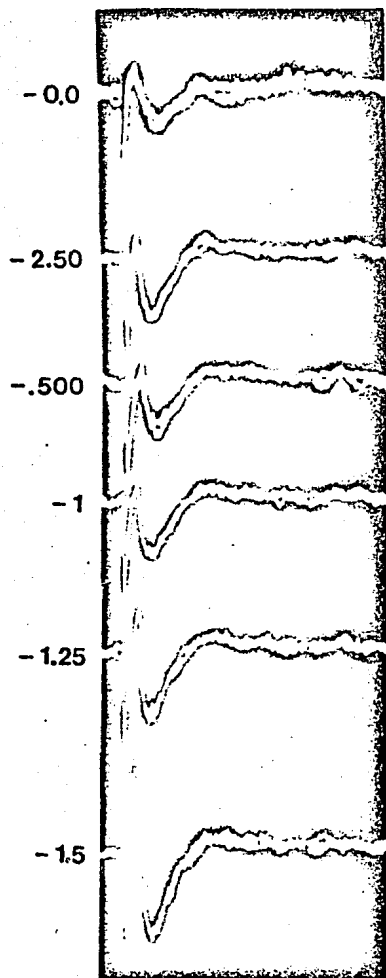


FIGURA 13

Mapeo de la porción rostromedial TO por estimulación del NHL.

PP registrados a diferentes profundidades en el TO homolateral coordenadas (A19.5 L3.0 H-4.0) por estimulación del NHL (A13.0; L4.0; H: desde 0.0 hasta -3.0. Calibraciones 100 μ V; 10 ms. (Tomado de Guevara-Aguilar y Aguilar-Baturoni. XVII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, 1974).

alcanzar la superficie, nos encontramos que a menor profundidad, porciones más superficiales del TO de -2.0 a -4.0 se observa incremento en la amplitud de los diferentes componentes del PP (-4.0), es decir, conforme el electrodo de registro está atravesando la capa polimórfica del TO. El electrodo de estimulación se localizó en el NHL. La figura 10 muestra un resultado similar por la estimulación del NHVM. El electrodo de registro va descendiendo en pasos de 0.5 mm, cuando la punta inferior del electrodo de registro se localiza en el centro de la capa polimórfica (-2.5), es posible registrar la máxima amplitud de los diferentes componentes del PP (comparése las figuras 14 y 15, no se observa diferencias en la forma de los diferentes componentes de los PP por estimulación del NHL o del NHVM; véase cuadro 1).

Si el electrodo de estimulación se coloca en A7.5, a nivel del núcleo hipotalámico posterior (NHP), la estimulación de ésta área, es capaz de provocar respuestas en el TO, sólo que el primer componente rápido NI, del PP registrado por estimulación de las porciones rostrales hipotalámicas a este nivel no fue posible registrarlo (figura 16).

c) Potenciales provocados en la corteza prepiriforme

De una manera similar se procedió a la exploración de la CPP; el electrodo de registro se descendió en pasos de 250 μ M, observando los cambios en la amplitud de los diferentes componentes del PP. Se encontró que a la altura de las células piramidales, se registraba la máxima amplitud de los diferentes componentes, como se muestra en la figura 17.

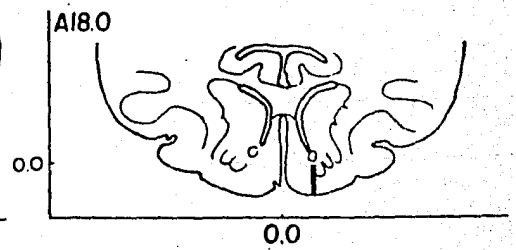
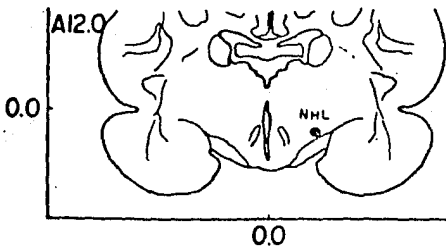
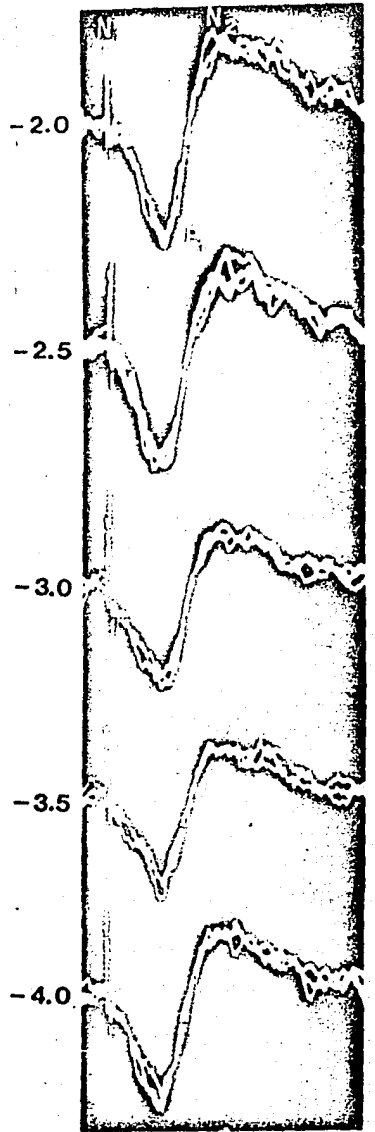
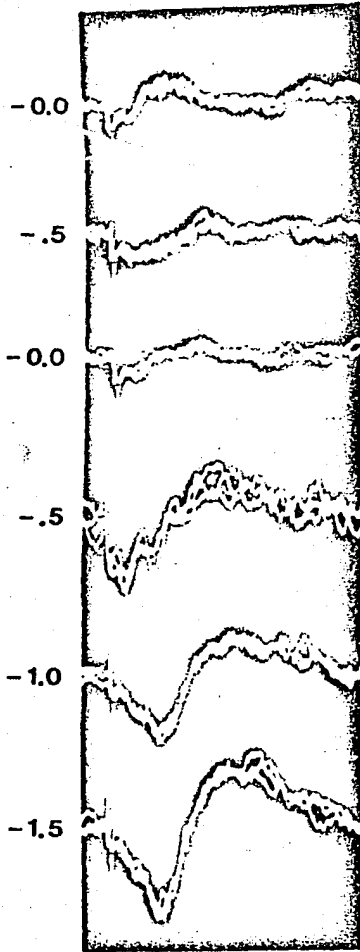
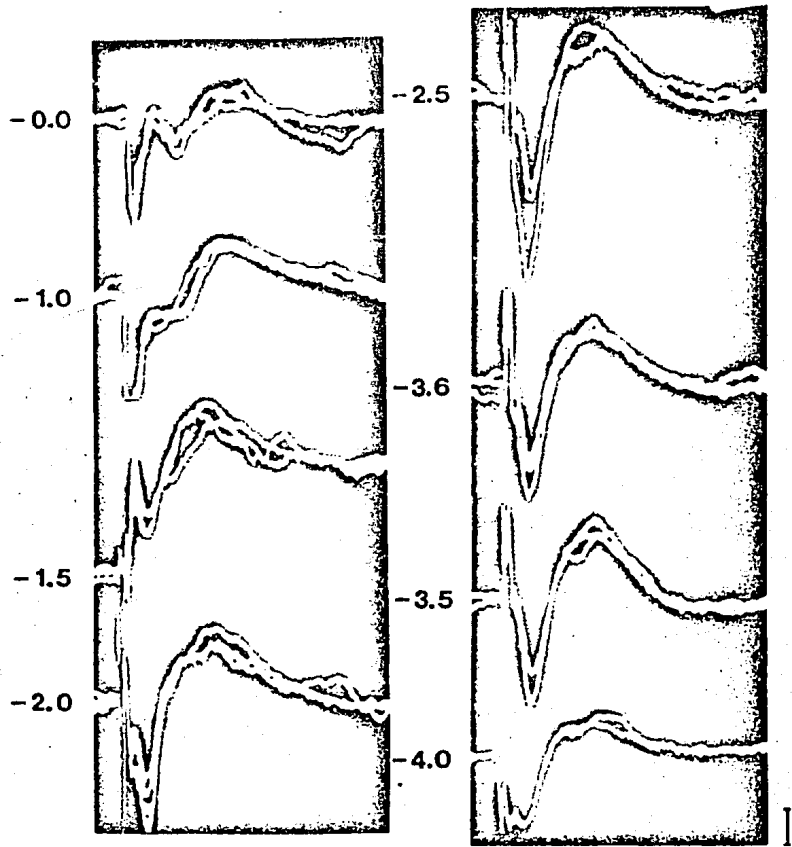


FIGURA 14

Mapeo de la porción caudolateral del TO ~~re~~estimulación del NHL.
PP registrados a diferentes profundidades en el TO. Coordenadas
de registro (A18.0; L4.0; H desde 0.0 hasta -4.0), mientras se
estimula el NHL (A12.0; L4.0 H; -4.0). Abajo a la izquierda es que
ma del sitio de estimulación. A la derecha el área de registro.
Calibraciones 100 μ V; 10 ms. (Tomada de Guevara-Aguilar y Agui
lar Baturoni, XVII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, 1974).



I

—

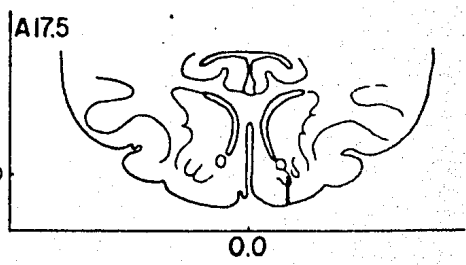
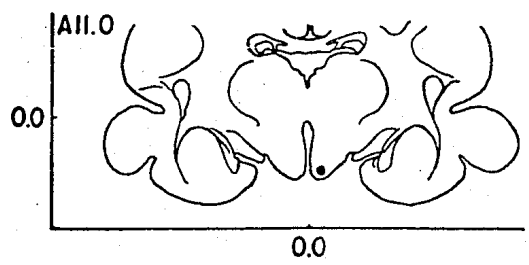


FIGURA 15

Mapeo del TO por estimulación del NHVM.

Registro de PP a diferentes profundidades del TO. Coordenadas de estimulación (A11.0; L1.0; H-6.5), correspondiente al NHVM.

Coordenadas de registro (A17.5; L4.0 H desde 0.0 hasta -4.0).

Abajo a la izquierda el sitio de estimulación a la derecha el área de registro. Calibraciones 100 μ V; 10 ms. (Tomado de Guevara-Aguilar y Aguilar Baturoni, XVII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, 1974.

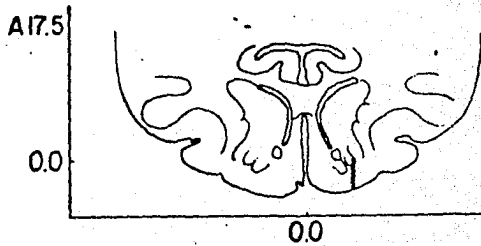
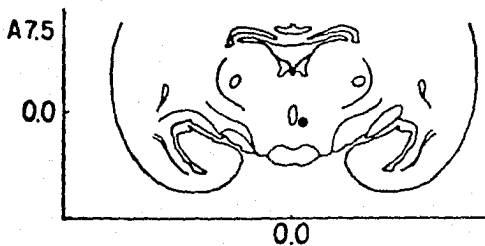
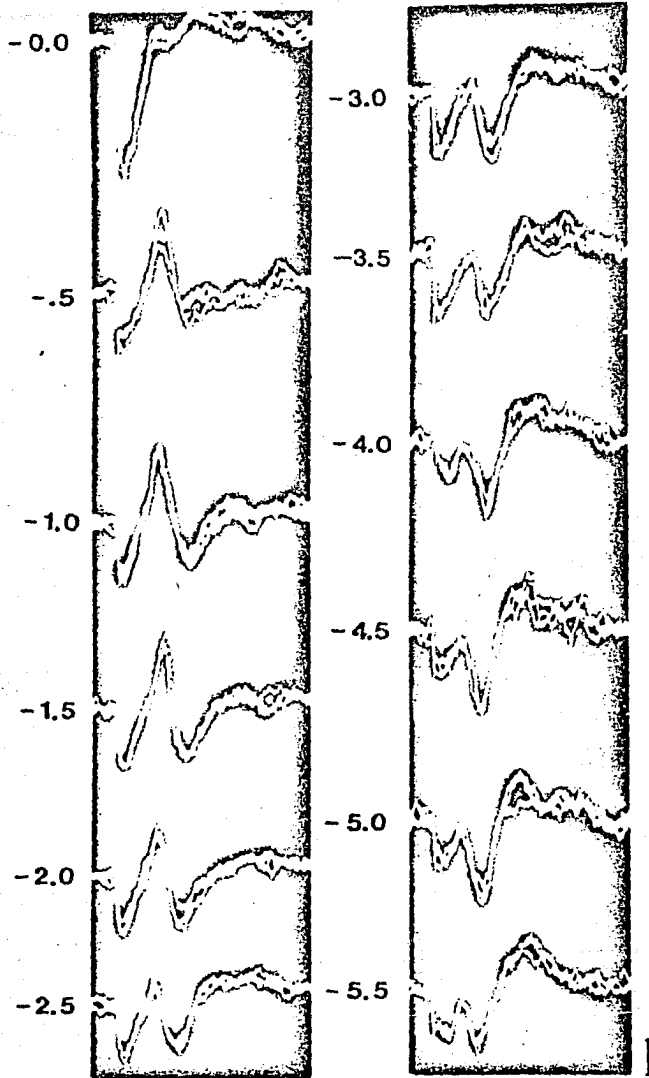


FIGURA 16

Mapeo del TO por estimulación del NHP.

Registro de PP a diferentes profundidades en el TO. Superposición de 3 trazos. Coordenadas de estimulación (A7.5; L1.0; H-1.0). Coordenadas de registro (A17.5; L4.0 H desde 0.0 hasta -5.5). Observe que la estimulación de ésta área no provoca componente rápido en el TO. Abajo a la izquierda sitio de estimulación a la derecha área de registro. Calibraciones 100 μ V; 20 ms. (Tomado de Guevara-Aguilar y Aguilar-Baturoni, XVII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas 1974).

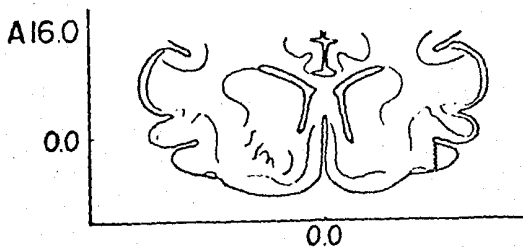
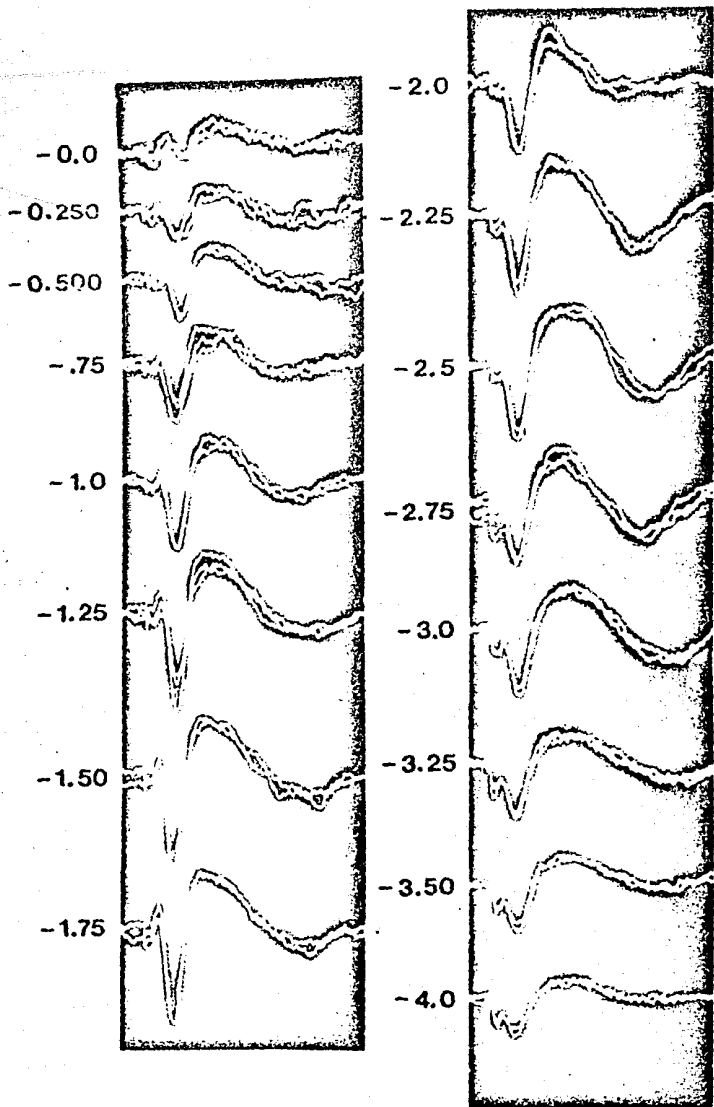


FIGURA 17

Mapeo de la CPP.

Registro de PP a diferentes profundidades de la CPP homolateral por estimulación del NHL. Superposición de 3 trazos. Coordenadas de estimulación (A13.0; L4.0 H-4.0). Coordenadas de registro (A 16.0; L10.0; H desde 0.0 hasta -4.0). Calibraciones 100 μ V . 20 ms. (Tomado de Guevara-Aguilar y Aguilar Baturoni, H.U., XVII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, 1974).

En el cuadro 1 se describen las latencias medidas al pico de las diferentes deflexiones registradas. El origen de cada uno de los componentes parece ser distinto, ya que mientras los componentes lentos se registran por estimulación de las porciones dorsales hipotalámicas, los componentes rápidos se deben a estimulación de las porciones ventrales. Llama la atención que el primer componente del PP en la CPP contralateral corresponde aproximadamente a la latencia del componente negativo N2 de la CPP ipsilateral.

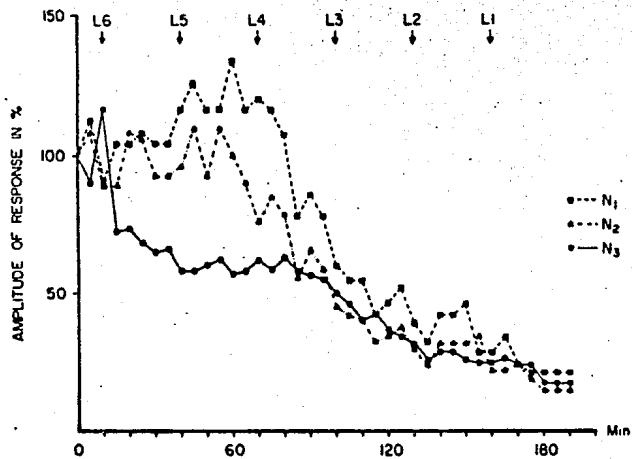
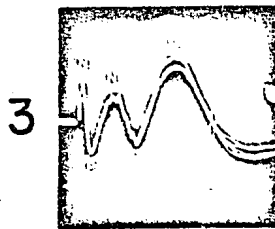
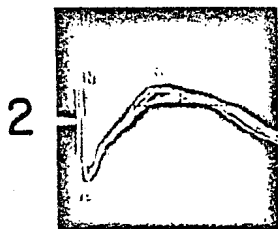
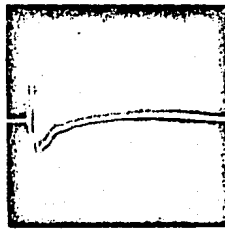
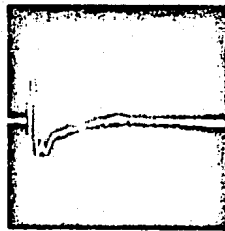
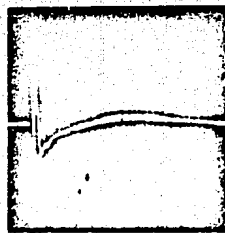
El TO como estación de relevo para las fibras aferentes al BO

En un trabajo previo (Guevara-Aguilar y cols. 1973) postulamos al TO como una estación de relevo para las fibras que proviniendo de la formación reticular bulbar, alcanzan al BO. Para probar si el TO también está actuando como una estación de paso de las fibras hipotalámicas, se procedió a bloquear la actividad del TO, por aplicación tópica de procaína al 10%. La figura 18 muestra el efecto de la administración de 45 µl de procaína al 10%, dividida en inyecciones de 15 µl que fueron aplicados al TO desde A18.5 y a 3 diferentes laterales: L7.0, L5.0, L3.0, a una profundidad de -2.0, -3.0 y -4.0. La administración de procaína se inició desde las partes más laterales hacia la porción medial del TO. Los componentes lentos de los PP resultaron ser más sensibles a la administración tópica de procaína, en cambio los componentes rápidos N1 sólo atenúan su amplitud, cuando la procaína se administraba a las porciones más mediales del TO (L1.0 y L2.0). Estos resultados nos plantean la presencia de dos tipos de

CUADRO 1

LATENCIA (PROMEDIO Y D.S.) PARA LOS VARIOS COMPONENTES DE LOS POTENCIALES PROVOCADOS DESDE LOS NUCLEOS HIPOTALAMICOS A DIFERENTES NIVELES DE LA VIA OLFATORIA.

ESTRUCTURA	LATENCIA DE LOS COMPONENTES				
	N_1	P_1	N_2	P_2	N_3
BULBO OLFATORIO HOMOLATERAL	2.1 ± 0.3 n = 333	4.9 ± 0.4 n = 288	12.0 ± 2.0 n = 182	19.2 ± 0.8 n = 136	54.8 ± 6.1 n = 156
BULBO OLFATORIO CONTRALATERAL	2.7 ± 0.05 n = 107	5.7 ± 0.4 n = 82	11.0 ± 1.3 n = 80	21.5 ± 1.0 n = 80	60.2 ± 6.1 n = 80
TUBERCULO OLFATORIO HOMOLATERAL	1.4 ± 0.2 n = 165	3.5 ± 0.2 n = 165	35.1 ± 1.2 n = 280		
TUBERCULO OLFATORIO CONTRALATERAL	2.5 ± 0.1 n = 75	4.4 ± 0.5 n = 75	37.2 ± 1.2 n = 184		
CORTEZA PREPIRIFORME HOMOLATERAL	1.7 ± 0.1 n = 421	4.5 ± 0.8 n = 379	13.4 ± 0.4 n = 340	26.6 ± 2.9 n = 245	32.9 ± 0.4 n = 221
CORTEZA PREPIRIFORME CONTRALATERAL	15.5 ± 1.6 n = 245	23.8 ± 1.7 n = 140	43.7 ± 1.5 n = 290		

A**B**

I

I

FIGURA 18

Efecto de la administración de Procaína en el TO.

PP registrados en BO (1), TO (2) y CPP (3) por estimulación del NHP izquierdo. A, testigo B, después de la aplicación local de inyecciones repetidas de 5 μ l de procaína al 10% a diferentes profundidades y laterales dentro del TO. En el centro abajo, una sección donde se muestra el área de colocación de la cánula (A 18.5; L7.0, L5.0 y L3.0; H -2.0; -3.0 y -4.0). Arriba una gráfica que muestra el efecto sobre los diferentes componentes del PP en el BO, el TO y la CPP. Obsérvese que el componente rápido NI, sólo es deprimido cuando la procaína se administra en las posiciones más mediales del TO (L1.0). Calibraciones 100 μ V; 10 ms. Superposición de 5 trazos. (Tomado de Aguilar-Baturoni y cols. 1976).

fibras al BO una que llega directamente probablemente responsable del componente rápido NI y un segundo tipo de fibras que antes de llegar al BO hace relevo en el TO, y quizá éste segundo tipo de fibras sea el responsable de la generación de los componentes lentos. Tenemos por otra parte un grupo de fibras que alcanzan directamente el TO y la CPP, nuevamente las fibras que alcanzan la CPP, responsables de los componentes lentos, parecen estar haciendo sinápsis en las porciones laterales del TO.

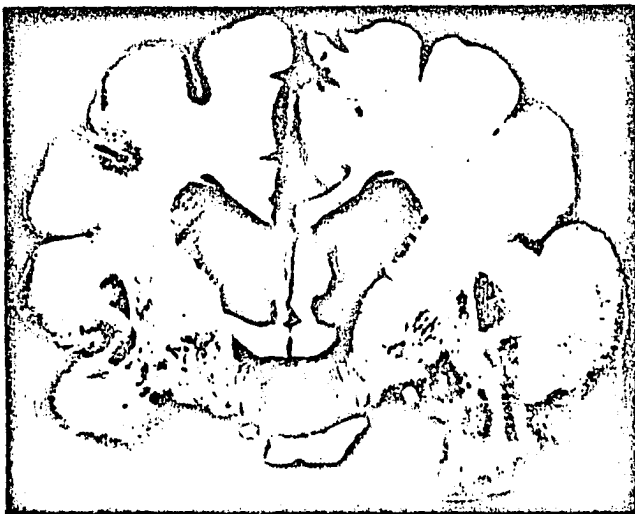
Fibras aferentes al BO provenientes del TOL

Desde los trabajos de Ramón y Cajal (1904) se tenía conocimiento la existencia de fibras centrífugas al BO, que entran siguiendo el trayecto de TOL. Con el propósito de demostrar que la proyección hipotalámica al BO usa el trayecto de las fibras del TOL se procedió a seccionar el TOL de manera similar a lo publicado en (Guevara-Aguilar y cols. 1973), mientras se registraba la respuesta provocada en el BO ipsilateral por estimulación del NHP. En estas condiciones se observó una total desaparición del PP en el BO, mientras que los PP registrados en la CPP, en el TO y en el TOL, en un sitio anterior al corte quedaron sin cambio. Para descartar la participación de las fibras comisurales en la influencia centrífuga de los núcleos hipotalámicos al BO se procedió a hacer secciones completas de la comisura anterior (CA) en la línea media; se observó que la sección no alteraba las respuestas registradas en ambos BOs, ver la figura 19, observamos una ligera potenciación de los componentes rápidos de ambos BOs.

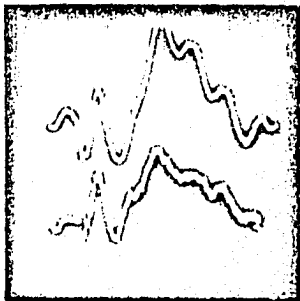
A



B



C



I

FIGURA 19

Efecto de la sección de la CA.

Efecto de la sección de la CA sobre los PP en el BO homolateral, trazo superior y BOC trazo inferior. A, registro control C, una hora después de la sección de la CA. B corte histológico que muestra la sección completa de la CA. Calibraciones 100 μ V; 20 ms.

(Tomado de Guevara-Aguilar R, A. Nuño y H.U. Aguilar-Baturoni, Neurociencias Abstracts, 1976.)

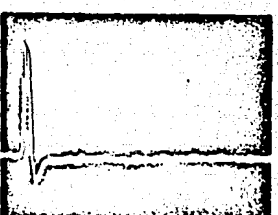
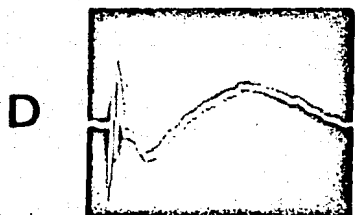
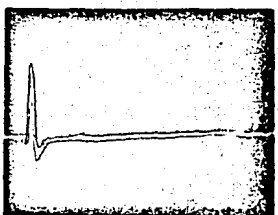
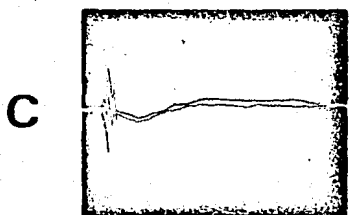
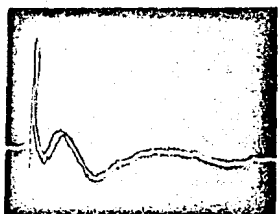
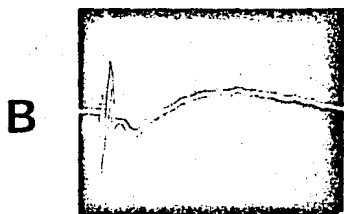
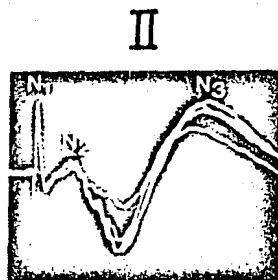
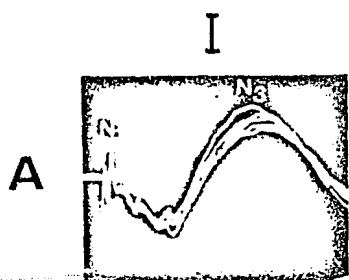


FIGURA 20

Efecto de la Administración de Nembutal.

Efecto de la administración de nembutal sobre el PP en el BO homolateral por estimulación del NHL figura AI y del NHVM AII. A, registro control, C, inmediatamente después de la administración de 20 mgs. de nembutal como dosis total, observe la potenciación inmediata sobre el componente N1 por estimulación del NHVM. C, 15 minutos después, se observa desaparición completa de los compo nentes N2 y N3; D, una hora después, se ha empezado a recuperar los componentes lentos N2 y N3 por estimulación del NHL pero aun no por estimulación del NHVM. Calibraciones 100 μ V; 20 ms. (Toma- do de Guevara-Aguilar and Aguilar-Baturóni, XXVI International Congress of Physiologic Sciences, 1974).

La velocidad de conducción de las fibras aferentes al BO que viajan en el TOL fue determinada de una manera similar a la descrita en el trabajo de 73 (Guevara-Aguilar y cols. 1973). El electrodo de estimulación es colocado en el NHP y el electrodo de registro se coloca en el TOL, bajo visualización directa de las fibras que conforman el TOL previa enucleación del ojo. La velocidad de conducción se calculó en 5-10 m/s y correspondió al mismo valor al observado para las fibras que proyectan desde la formación reticular bulbar a las estructuras olfatorias. La administración I.V. de 10 mg/Kg. de nembutal atenuaba los componentes lentos N2 y N3, como se muestra en la figura 20, lo que parecía indicar su carácter polisináptico (Brazier, M.A.B., 1954), mientras que no tenía ningún efecto sobre el componente rápido N1, figura 20A1 registro del PP en el BO homolateral por estimulación del NHL, 20A II por estimulación del NHVM. Si se incrementaba la dosis a 20 mg/Kg, el primer componente se abolía.

Proyecciones a las estructuras contralaterales

Como se señaló en la figura 8, la estimulación de los diferentes núcleos hipotalámicos (NHL, NHVM, NHP), provoca respuestas complejas en las diferentes estructuras olfatorias homo y contralaterales, la figura 12 muestra PP en ambos BOs, (véase latencias en el cuadro 1); con el objeto de conocer donde ocurre la decusación de las fibras hacia el lado opuesto, diseñamos los siguientes experimentos.

Se colocaron electrodos a permanencia en el BO y en la CPP homo y contralateral, posteriormente se colocó una cuchilla en una torre estereotáxica y se procedió a deslizar la cuchilla en la línea media, iniciando el corte a la altura de la comisura posterior (figura 21D arriba), con la porción correspondiente de cuerpo caloso, inmediatamente después de la comisura supramamilar 21D 2o. corte, la supraoptica 21D 3er corte para terminar finalmente seccionando la comisura anterior 21D abajo. La figura 21 muestra en Aa el registro control de los PP en el BO homo y contralateral y los efectos sobre ellos después de haber seccionado las comisuras posterior y supramamilar (Ab), la supraoptica y la anterior 21Ac, obsérvese que los PP en el BO homo y contralateral han disminuído de amplitud, resulta notable el efecto sobre el potencial contralateral que casi ha desaparecido (21Ac). En D, se esquematizan los niveles a los cuales se hicieron las secciones 21Ba los registros controles de la CPP homo y contralateral; por estimulación del NHL, en 21Bb el efecto de las secciones de las comisuras sobre los componentes de los PP homo y contralaterales, obsérvese la casi desaparición del PP en la CPP contralateral (16Bb) 16Bc el potencial evocado transcortical, provocado por la estimulación de una corteza prepiriforme y registro en la CPP contralateral 16Bd el efecto sobre este potencial de las secciones comisurales, para demostrar que las conexiones transcorticales han desaparecido. Estos resultados indican que la decusación de las fibras no ocurre a un solo nivel sino que se van decusando

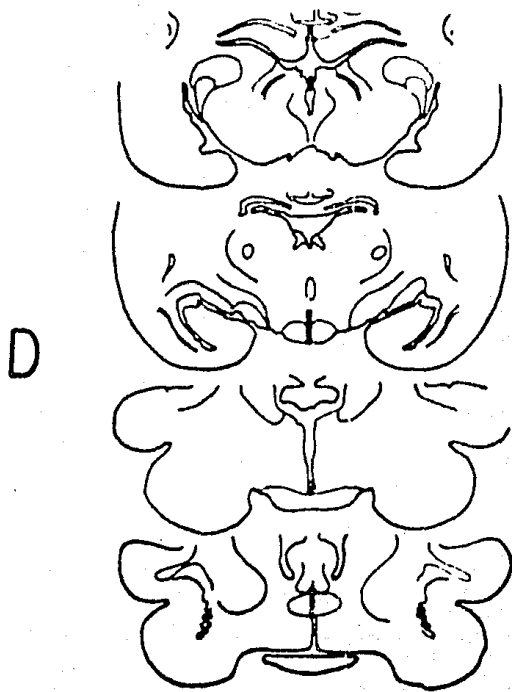
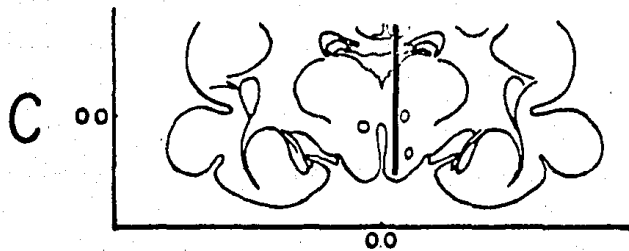
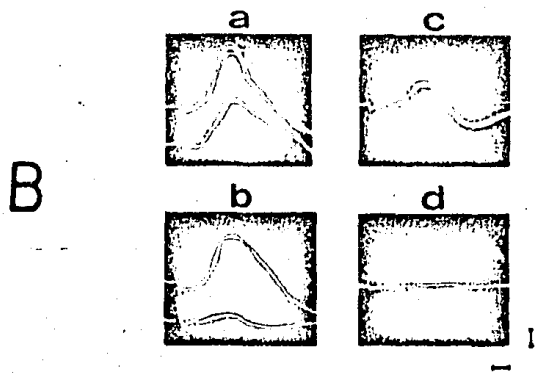
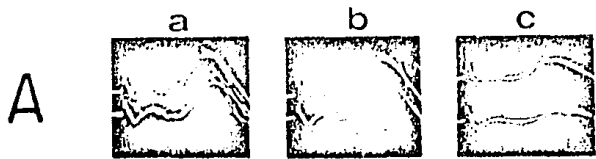


FIGURA 21

Efecto de secciones comisurales sobre los potenciales contralaterales de la vía olfatoria por estimulación hipotalámica.

Efecto de la sección de las comisuras posterior, supramamilar, supraoptica y anterior, sobre los PP en el BO y la CPP homo y contralateral. Aa registro control (PP en el BO); Ab después de la sección de la comisura posterior y supramamilar; Ac después de la sección de las anteriores más la sección de la comisura supraoptica y anterior. Obsérvese la atenuación de los componentes lentos (N3) después de la sección de las comisuras. Ba control, PP en la CPP; Bb después de la sección de las 4 comisuras; Bc registro control del PP transcortical, estimulación de una CPP y registro en la otra CPP; Bd, registro después de la sección de las comisuras sobre el potencial transcortical. C, esquema del sitio de estimulación. Coordinadas: A10.0; L1.0; H-6.5, correspondiente al NHVM. D, cortes esquematizados para mostrar la altura a la cual se hicieron las secciones. Calibraciones 100 μ V; 10 ms. (Modificado de Guevara-Aguilar y Aguilar-Baturoni, 1978).

conforme ascienden (21D). La figura 21C muestra el sitio del electrodo de estimulación, que corresponde al NHVM. El efecto de la sección exclusiva de la CA, fue presentado en la figura 19, donde se observa el incremento en la amplitud de los componentes después de la sección. Este efecto ya ha sido observado por otros autores (Callens, 1965); mientras se registraba el PP en el BO por estimulación de la CPP contralateral, los autores señalan que la CA parece estar ejerciendo un efecto inhibitorio sobre las células mitrales, a través de las células granulosas. Al suspender la acción inhibitoria de la CA, la inhibición sobre la células mitrales desaparece.

Participación del HPM como vía de interconexión hipotálamo-sistema-olfatorio

El HPM es un haz muy largo formado por una gran cantidad de fibras que interconectan el sistema olfatorio con el hipotálamo. Véase figuras 4 y 5. Todas las conexiones formadas por el mismo son recíprocas; los trayectos de las fibras son tanto ascendentes como descendentes. Se ha encontrado que la porción descendente es considerablemente más larga que la porción ascendente.

Con el propósito de corroborar si el HPM es el sistema de fibras que llevan la información desde los núcleos hipotalámicos hacia las estructuras olfatorias, se procedió a practicar lesiones a diferentes niveles del mismo y con diferentes técnicas.

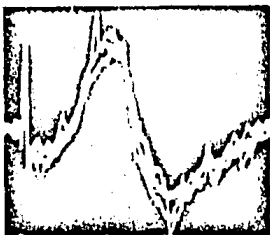
La figura 22 muestra la extensión de la lesión a nivel del HPM,



A

B

C

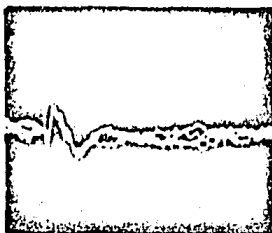
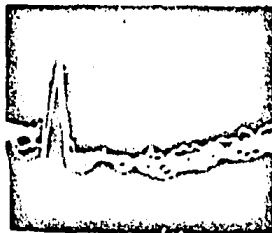


I

D

E

I



I

FIGURA 22

Secciones del HPM.

Efecto de la sección del HPM sobre los PP en el BG homolateral, por estimulación del NHP. A registro testigo, antes de la lesión; B, inmediatamente después; C, una hora más tarde y D, representa la respuesta de solamente el componente rápido (N1) a mayor velocidad de barrido. E, inmediatamente después. Arriba a la izquierda la flecha señala la posición del electrodo de estimulación. A; la derecha la extensión de la lesión en el HPM Coordenadas: (A13.5; L3.0; H-3.5). Superposición de 4 trazos. Calibraciones 100µV 10ms (A, B, C) y 5 ms para (D y E). Modificado de Guevara-Aguilar y Aguilar Baturoni, 1978).

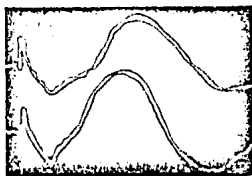
a nivel del NHL, mientras se estaba estimulando el NHVM y se registraba la respuesta provocada en el BO. La figura 22A corresponde al registro control, entre A y B se practicó la lesión con la técnica descrita por Sclafani y Grosman, 1969, la cual consiste en introducir un tubo, en cuyo interior se localiza un alambre con la punta encorvada, calibrada a la curvatura para abarcar la extensión del HPM, este tubo se calibra estereotáxicamente para implantarlo en el HPM.

Cuando se empuja el alambre en el interior del tubo éste realiza un desplazamiento susceptible de seccionar las fibras del haz; la figura 22B muestra el efecto inmediato a la sección, se observa una disminución de la amplitud de los componentes rápido y lento, pero una hora después (22C) el primer componente se ha potenciado y el componente lento se ha vuelto más susceptible a estimulaciones reiteradas.

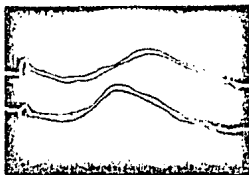
Se procedió a hacer lesiones del HPM, pero a niveles más rostrales (a nivel de la región preóptica y la comisura anterior), como se muestra en la figura 23. En esta ocasión se hicieron lesiones electrolíticas haciendo pasar corriente negativa directa (2-10 mA por 30s). El lado izquierdo de la figura muestra la extensión de la lesión, 22A y 22C son registros controles de los PP registrados, A en el BO homolateral y contralateral y C registros en la CPP homo y contralateral mientras que está estimulando el NHP 22E; 22B y 22D son registros tomados después de haber lesionado electrolíticamente el HPM; se observa que los PP homo y contralaterales en el BO han disminuído de amplitud pero sin



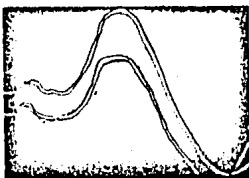
A



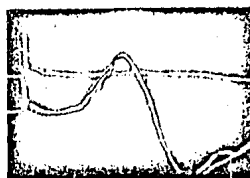
B



C

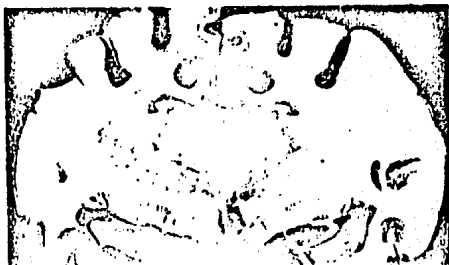


D



I

I



E

FIGURA 23

Lesiones del HPM

Efecto de la lesión electrolítica rostral del HPM, sobre los PP en el BO y en la CPP por estimulación del NHP. Trazos superiores registros homolaterales. Trazos inferiores registros contralaterales. A y C control de BO y CPP respectivamente. B y D después de la lesión electrolítica (5 μ A por 30s DC negativa) del HPM. E, sitio de estimulación. A la izquierda se muestra la extensión de la lesión del HPM. Coordenadas A14.5; L3.5 y H-4.5. Calibraciones: 100 μ V; 10 ms. (Tomado de Guevara-Aguilar y Aguilar-Baturoni, 1978).

llegar a desaparecer, en 22D se observa la desaparición de la respuesta provocada en la CPP homolateral, en cambio la respuesta en la CPP contralateral persiste. Estos datos nos indican que las fibras de los núcleos hipotalámicos a la CPP homolateral son fibras del HPM que se dirigen al otro lado a nivel probablemente de la comisura supraóptica.

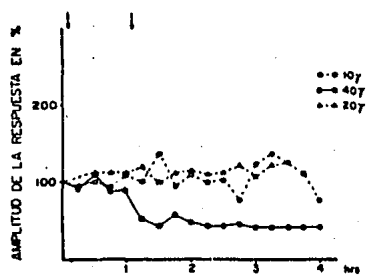
Los resultados obtenidos a nivel de los BOs nos plantean varias hipótesis: 1) que las fibras no fueron lesionadas en su totalidad o bien 2) que el número lesionado no fue suficiente para hacer desaparecer el potencial, es decir, que con la cantidad de fibras que quedaron es posible activar a las células del BO del PP.

Se procedió con otra técnica a dañar las fibras del HPM. La 6-hidroxidopamina (6-OHDA) es una sustancia que induce depleción a largo plazo del contenido de NE y dopamina.

Cuando se administran 2 veces 200 μ g. de 6-OHDA en el ventrículo lateral, es posible observar alteraciones ultraestructurales en el hipotálamo y en el núcleo caudado (Bartholin y cols. 1970). Aparentemente la 6-OHDA actúa como un falso transmisor; por una inhibición en la síntesis de catecolaminas. Observaciones llevadas a cabo por Bell y cols. (1970) reportan una caída progresiva en la concentración de NE hipotalámica, después de la aplicación de 250 μ g de 6-OHDA. Aparentemente la actividad de la tirosina hidroxilasa se reduce en un 50% dentro de 2 hs después de la inyección de 250 μ g de 6-OHDA.

Con el objeto de comprobar si: 1) el HPM, de acuerdo a los

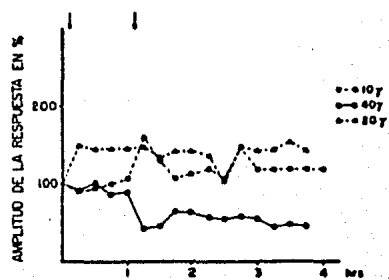
A



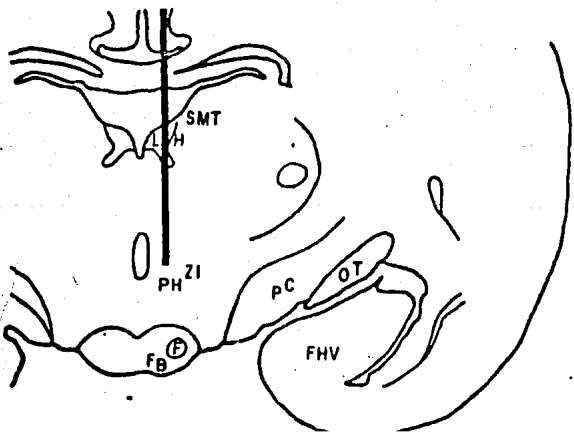
B



C



D



E

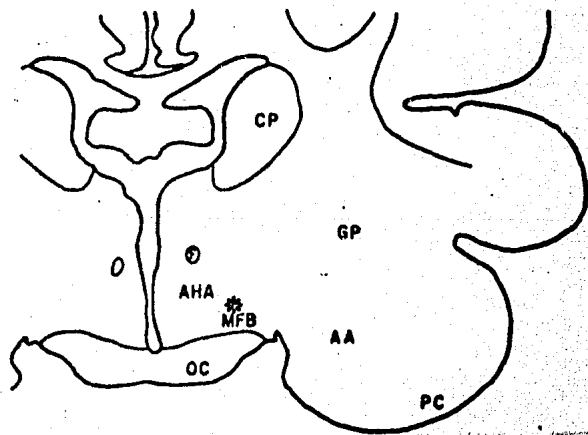


FIGURA 24

Efecto de la 6-OHDA en preparaciones agudas.

Efecto de la administración de 6-OHDA sobre el componente lento (N3) del BO homolateral y BO contralateral. A, gráfica que muestra el efecto de la administración de 10, 20 y 40 μg de 6-OHDA en 5 μl de vehículo. Abscisas tiempo en horas; ordenadas amplitud de la respuesta en%. Se tomó la amplitud control como el 100%. B, la flecha señala el sitio del electrodo de registro en el BOH; C, gráfica del efecto de la administración de la 6-OHDA sobre el BO contralateral. D, sitio del electrodo de estimulación. E, sitio del área donde se colocó la cánula en el HPM. (Tomado de Guevara-Aguilar, R. and H.U. Aguilar-Baturoni, Neurosciences Abstracts, 1976).

resultados de lesiones electrolíticas lleva la información de los núcleos hipotalámicos al sistema olfatorio, se procedió a hacer en una primera etapa experimentos a corto plazo (máximo de 6 hs).

La figura 24 muestra los resultados en 5 gatos; arriba a la izquierda (24A) se gráfica la magnitud del primer componente del PP en el BO homolateral, en función del tiempo en hs. después de la administración de 10, 20 y 40 μg de 6-OHDA en un volúmen total de 5 μl .

La relación se establece con respecto a la amplitud del PP en condiciones previas a la administración de la droga. A la derecha (24C) se presentan los cambios en la magnitud del PP en el BO contralateral, (abscisas tiempo en hs; ordenadas, magnitud del PP en %); y en el cuadro se muestra el sitio de registro en el BO homolateral. Obsérvese que a la hora y 30 minutos y con 40 μg de 6-OHDA, en 2 aplicaciones de 2.5 μl cada vez con intervalo de 1 hora, la amplitud del PP se ha atenuado en un 60%, para mantenerse por un tiempo de hasta 4h. Apartentemente con 10 y hasta 20 μg no se obtuvo efecto significativo, en cambio 40 μg si son efectivos. Se hicieron experimentos testigo administrando exclusivamente el vehículo en el cual se disolvía la 6-OHDA (ácido ascórbico en solución salina). La figura 24D muestra el sitio de estimulación y en 24E se esquematiza el lugar donde fue administrada la 6-OHDA, en el HPM, área correspondiente al NHL.

Decidimos probar en animales crónicos el efecto de la administración de la 6-OHDA. Para ello se procedió en una primera etapa a

implantar electrodos a permanencia (Aguilar-Baturoni y cols. 1976) en el BO o en la CPP ipsilateral y un electrodo de estimulación en el NHP o en el NHVM y una cánula en el HPM. Durante una semana se registró diariamente para medir la amplitud de los potenciales provocados después de la recuperación de la intervención quirúrgica. Pasada una semana se hizo la administración única de 40 µg en 5 µl de 6-OHDA en el HPM; se hicieron los registros por varios días hasta completar 15.

La figura 25 muestra los resultados obtenidos en 3 gatos, registrando el componente lento del PP en el BO homolateral (N3) por estimulación del NHP. Observamos que 2 hs. después, el componente se ha potenciado más de un 100%, pero al cabo de 24 hs la amplitud es de sólo un 50-60% del testigo y al cabo de 2 días, el componente desaparece por completo y permanece en estas condiciones por 4 días. Estos experimentos no fueron seguidos por un tiempo mayor.

En otro lote de animales se administró una dosis mayor, (60 µg) y se hicieron observaciones más prolongadas. La figura 26 resume estos resultados; se muestra el componente lento (N3) del PP del BO homolateral y se observa que no hay potenciación inmediata, ya que a las 24 hs el componente sólo se ha reducido en un 25% pero al cabo de 2 días ha desaparecido por completo, sin embargo a los 4 días no tan solo ha regresado a su valor control sino que lo sobrepasa, esta potenciación oscila por 5-6 días en un 80%, y al cabo de 7 días se acerca al 100%.

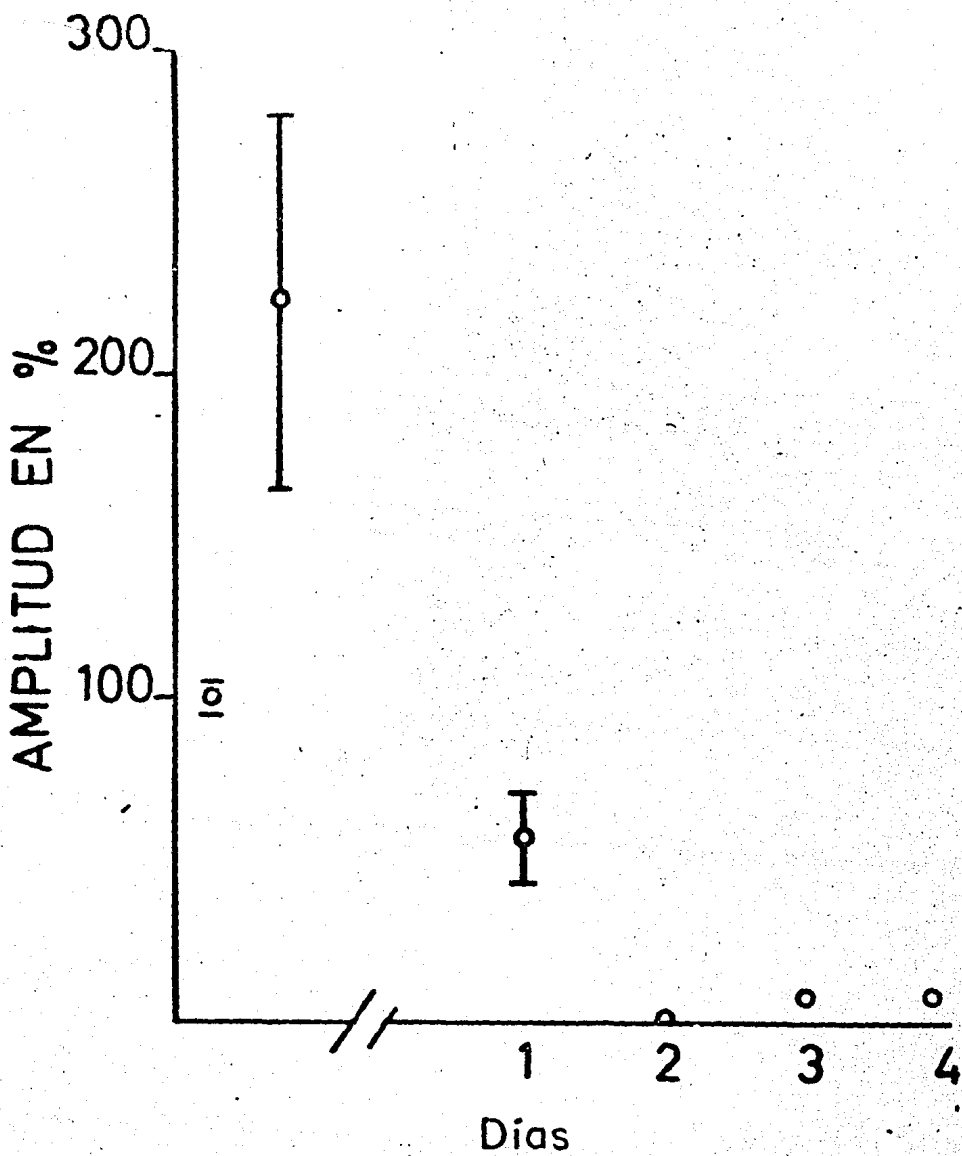


FIGURA 25

Efecto de la 6-OHDA, preparaciones crónicas.

Gráfica que muestra el efecto durante 4 días de la administración de una dosis única de 40 μ g de 6-OHDA en el HPM, sobre el componente lento (N3) del BOH por estimulación del NHP, en animales crónicamente implantados. Los registros testigo se tomaron como el 100%. Abscisas tiempo en días y ordenadas amplitud del PP en %.

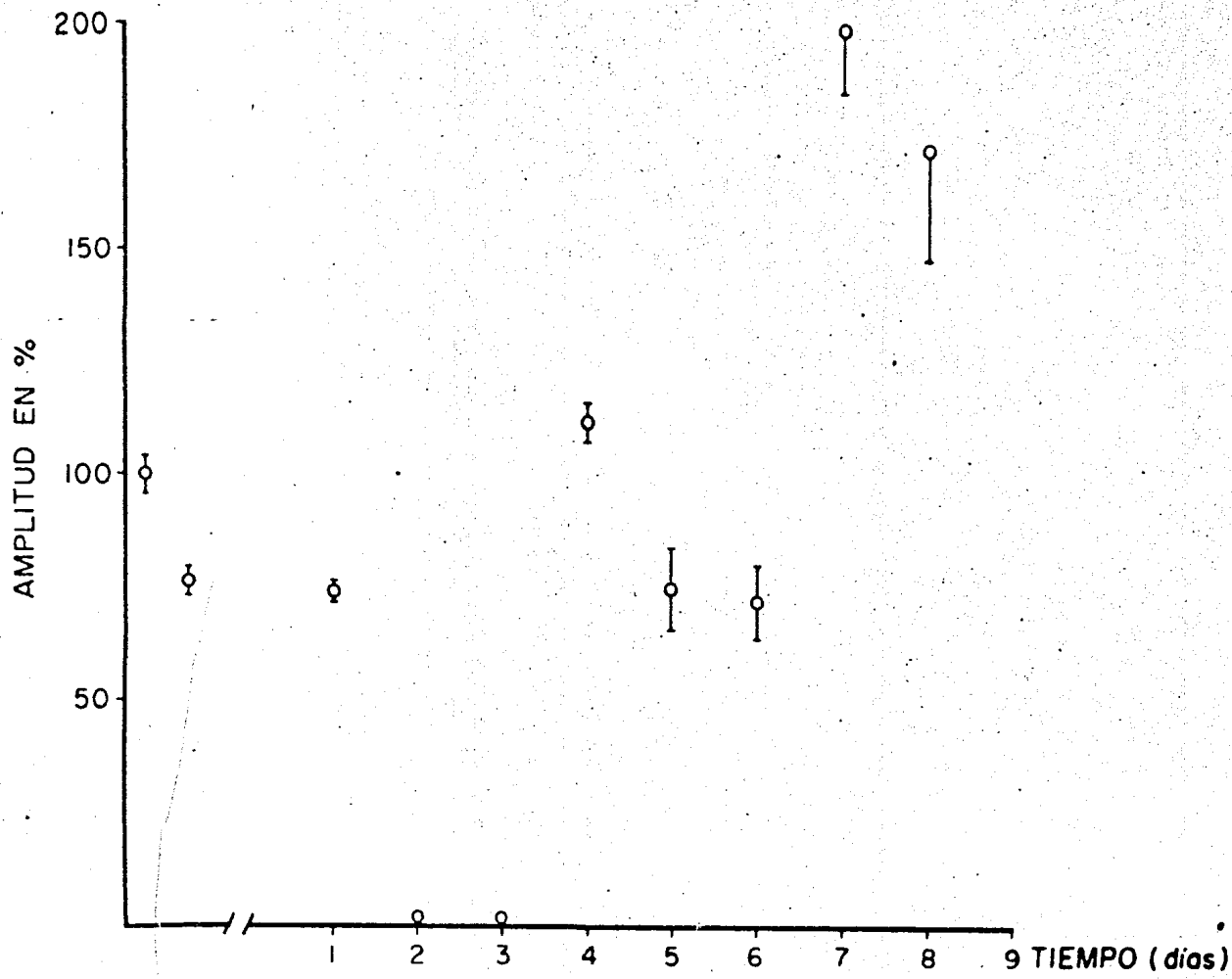


FIGURA 26

Efecto de la 6-OHDA sobre el PP en el BO en preparaciones crónicas.

Gráfica que muestra el efecto durante un tiempo más prolongado (8 días) de la administración de 60 µg como dosis única de 6-OHDA en el HPM, sobre el componente lento (N3) del BOH por estimulación del NHVM. Abscisas tiempo en días y ordenadas amplitud del PP en %.

La figura 27, muestra los cambios que ocurren en el componente lento N2 del PP en el TO homolateral por la administración de 40 μg de 6-OHDA en una preparación aguda. En 27A, se muestra el registro testigo por estimulación del NHP, entre A y B la administración de 40 μg en 5 μl de 6-OHDA, como dosis única. 27B corresponde a media hora después, 27C una hora y 27D 2 hs más tarde, se observa en este trazo que el ascenso del PP es más rápido que en el registro testigo (27A); así también se observa que la amplitud del potencial se ha incrementado ligeramente. 27E 3 hs después, 27F 4 hs y 27G 5hs más tarde, donde se observa la desaparición completa del PP en el TO.

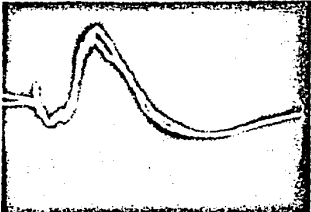
En un lote de 3 animales se hicieron implantaciones a permanencia, en la CPP homolateral como lugar de registro y en el NHP como sitio de estimulación y se colocó una cánula en el área cubierta por el HPM como sitio de estimulación y se colocó una cánula en el área cubierta por el HPM. La figura 28 muestra los resultados obtenidos.

Arriba, se grafica la amplitud del PP durante 11 días después de la administración de 60 μg en 5 μl de 6-OHDA, a las 24 hs - la amplitud del PP se ha reducido en un 30%, transcurridos 2 días (28E), el potencial desaparecido, entre el 4o. y el 5o día oscila entre el 10 y el 20% de la amplitud testigo y a partir del 6o. día se inicia su recuperación; entre el 9o. y el 10o. día alcanza su amplitud control y a partir del 11o. día se observa una potenciación de casi el 100% este efecto fue seguido por 5 días. La parte inferior de la figura muestra: 28A registro tes-

A



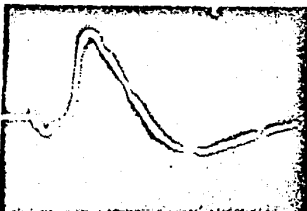
B



C



D



E



F



G



I

FIGURA 27

Efecto de la administración de 6-OHDA sobre el PP en el TO.

Efecto de la administración en una preparación aguda de 40 μ g

de 6-OHDA en el HPM sobre el componente lento N2 del PP re-

gistrado en el TO por estimulación del NHP. A, registro control,

B, media h después; C una hora; D, 2 hs; E, 3 hs; F 4 hs; G, 5

hs después de la administración de la 6-OHDA. Calibraciones

100 μ V; 20 ms. (Tomado de Guevara-Aguilar R. and HU. Agui-

lar-Baturoni. Neurosciences Abstracts, 1976).

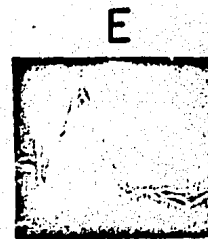
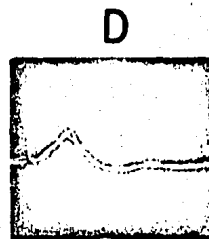
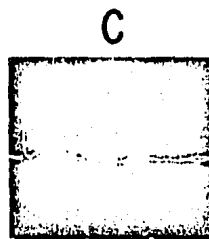
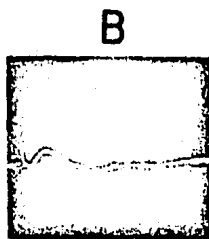
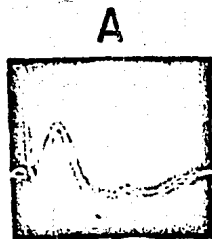
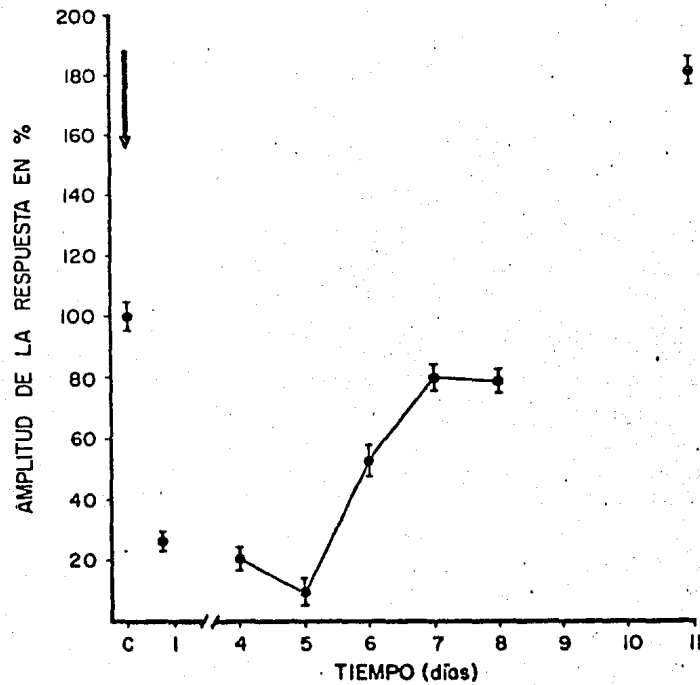


FIGURA 28

Efecto de la 6-OHDA sobre el PP en la CPP en preparaciones crónicas.

Efecto de la administración de 60 μg 5 μl de 6-OHDA sobre el componente lento N3 del PP registrado en la CPPH por estimulación del NHP. Arriba la gráfica de la amplitud de los PP registrados durante 11 días. Abscisas tiempo en días. Ordenadas amplitud del PP en %. Abajo: A registro testigo; B 24 hs después; C, 2 días; D, 8 días E, 11 días después de la administración de la 6-OHDA. Calibraciones 100 μV , 20 ms.

tigo, 28B, 24 hs después, 28C 2 días después, 28D 8 días y 28E 11 días después de la administración de la 6-OHDA, donde se observa claramente que el potencial se ha incrementado en casi un 100% del valor testigo.

Registro de la actividad unitaria

Con el objeto de conocer un poco más acerca de la naturaleza de las influencias que los núcleos hipotalámicos ejercen sobre las estructuras olfatorias, procedimos a hacer registros extracelulares con una micropipeta colocada en el BO o en el TO y estimulando con pulsos únicos o trenes de estimulación los núcleos NHL, NHVM o NHP. Los resultados fueron obtenidos de 96 células en 26 gatos. De las 96 células registradas 80 respondieron con aumento o disminución en su frecuencia a la estimulación hipotalámica. De las células respondieron, 45 o sea el 56.2% mostraron un claro incremento en su frecuencia, 22 o sea el 27.5% lo hicieron con disminución y 13 neuronas (16.2%): mostraron patrones complejos de descarga. La figura 29 muestra algunos de los patrones encontrados en el TO por estimulación hipotalámica. Se está estimulando con trenes de 1-2s de duración, 40Hz y 800 μ A. 29A una neurona que es silenciosa y que cuando se aplica el estímulo descarga con una salva de 4-5 espigas, 29B neurona que deja de descargar inmediatamente después de aplicado el estímulo, 29C después de una latencia de 1-2s, se inicia una descarga que perdura por varios segundos, 29D disminución inicial, en este tipo de neuronas se observó una relación estrecha entre la duración de la supresión y la frecuencia de estimulación (véase figura 30), 29E descarga inmediata con 1-2 espigas

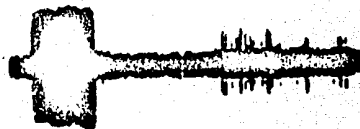
A



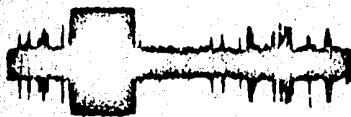
B



C



D



E



F



1 seg

FIGURA 29

Registro de actividad unitaria.

Patrones de descarga registrados en el TO por estimulación del

NHL (800 μ A; 40 Hz 2s). (Tomado de Guevara-Aguilar, R., L.

P. Solano-Flores and H.U. Aguilar-Baturoni, Neurosciences,

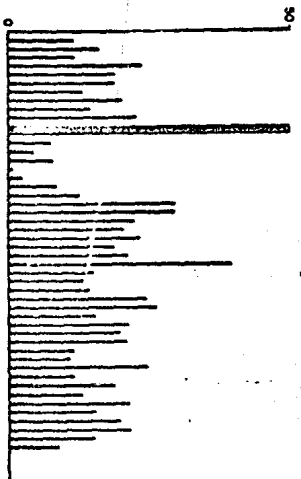
Abstracts V 5 p. 910, 1975.

para después permanecer silenciosa por 2-3s para continuar finalmente con la frecuencia inicial, 29F corta supresión y después incrementa en la frecuencia de descarga, estas neuronas fueron engobladas dentro del grupo de las que incrementaron su frecuencia de descarga. Al correlacionar la frecuencia de estimulación con las características de la respuesta se observó que existía una relación directa entre la frecuencia de estimulación y la duración de la supresión. La figura 30 muestra estos resultados. En 30A arriba a la izquierda un histograma periestímulo. El registro corresponde al TO y se estimula el NHL con los siguientes parámetros de estimulación: 800 μ A, 40HZ 1s de duración, 30B se incrementa la frecuencia de estimulación a 60Hz y la supresión se prolonga, 30C con frecuencia de estimulación de 80Hz. Este tipo de unidades frecuencia-dependientes fue también observado pero con el voltaje y la duración del tren. Se probaron 0.5s, 1.0s y 2.0s de duración.

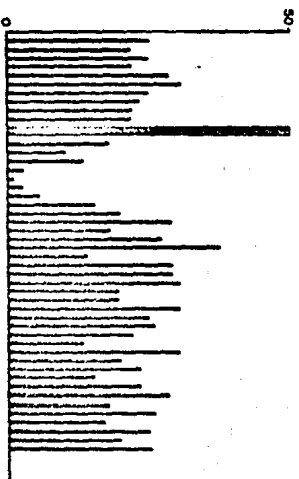
La figura 31 muestra el resultado de una unidad que responde a la estimulación hipotalámica incrementando su frecuencia de descarga, obsérvese la relación directa entre la frecuencia de estimulación y el incremento en la frecuencia de descarga. En la parte inferior se muestra un registro original del efecto de la estimulación del NHL con 80 Hz. Este patrón de descarga fue el observado con mayor frecuencia (56.2%) en las unidades registradas del TO.

La figura 32 resume la distribución de las neuronas que respondieron, los círculos llenos representan las neuronas que cambiaron su

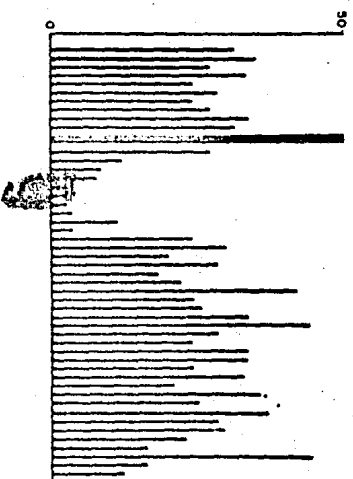
A



B



C



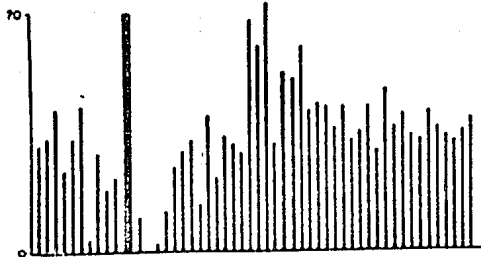
1 sec

FIGURA 30

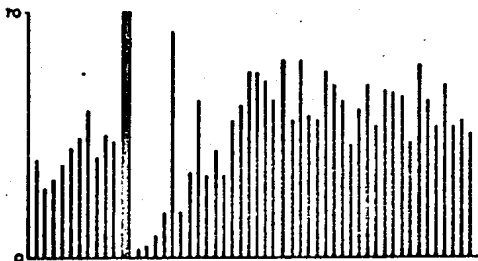
Histogramas y registros de la actividad unitaria en el TO.

Histogramas periestímulo de la descarga de una neurona registrada en el TO que respondió suprimiendo su frecuencia de descarga por la estimulación del NHL, con diferentes frecuencias del tren de estimulación. Las líneas negras verticales representan el número de espigas durante 1s. La barra obscura representa el tren de estimulación de 1s de duración con 40, 60 y 80 Hz respectivamente para A, B y C. A la derecha los trazos originales. (Tomado de Guevara-Aguilar, R., L.P. Solano Flores and H.U. Aguilar-Baturoni, Neurosciences, Abs. 1979).

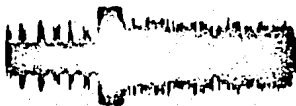
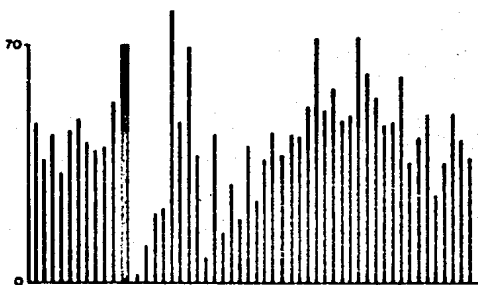
A



B



C



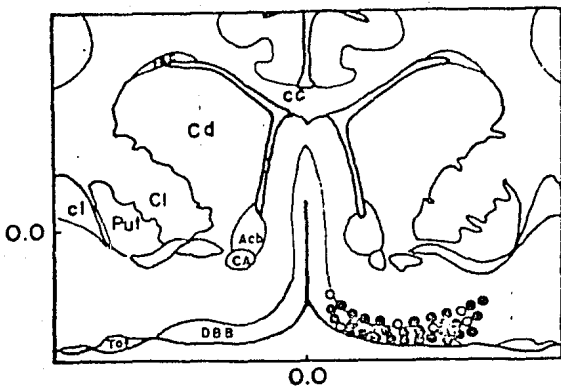
1 seg

FIGURA 31

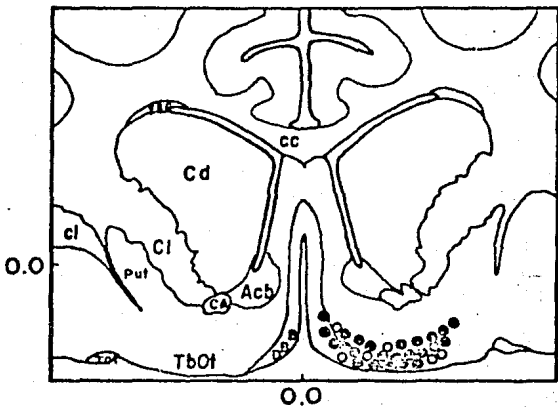
Registro de actividad unitaria en TO.

Histogramas periestímulo de la descarga de una neurona registrada en el TO que respondió aumentando su frecuencia de descarga ante la estimulación del NHL con diferentes frecuencias del tren de estimulación. Las líneas negras verticales representan el número de espigas durante 1s. La barra obscura representa el tren de estimulación de 1s de duración de 40, 60 y 80 Hz respectivamente para A, B y C. Abajo un trazo original por estimulación (800 μ A; 80 Hz 1s). (Tomado de Guevara-Aguilar, R., L.P. Solano-Flores and H.U. Aguilar-Baturoni. Neurosciences Abstracts, 1979).

A



B



C

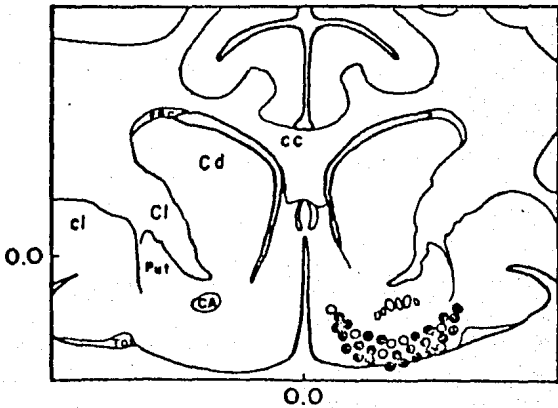


FIGURA 32

Representación esquemática de las neuronas reguladas en el TO.

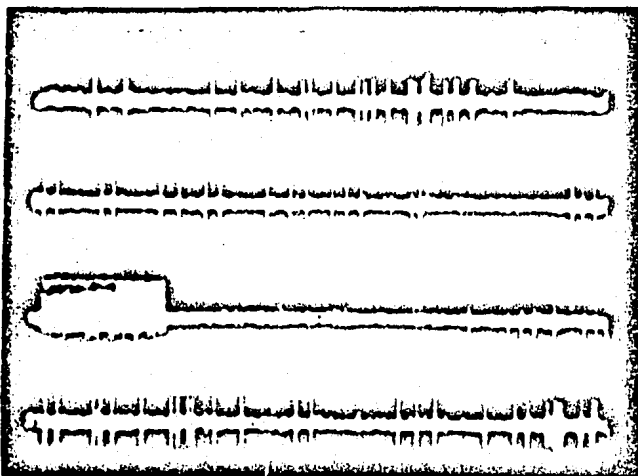
Cortes histológicos esquematizados que resumen los sitios donde la punta del microelectrodo registró las unidades del TO por estimulación hipotalámica. Círculos llenos neuronas que respondieron. Círculos vacíos neuronas que no modificaron su patrón de descarga.

patrón de descargas y los círculos vacíos las neuronas que no modificaron su patrón de descarga. Obsérvese que no parece haber una distribución preferencial para las neuronas que responden, con respecto a las que no lo hacen, lo que sí llamó la atención es que un buen número de neuronas que respondieron se localizaron en la región correspondiente a los núcleos de la Banda Diagonal de Broca, sin embargo la mayor parte de las neuronas registradas quedaron localizadas dentro del TO.

El estudio con microelectrodos de las respuestas obtenidas en el BO se llevó a cabo en 3 gatos y en 15 ratas. Cuando estábamos registrando en el TO se utilizaron ratas por primera vez. Debido a la facilidad en el manejo de estos animales se inició el estudio en esta especie, dejando la parte correspondiente al registro en el BO en ratas.

La figura 33 es un ejemplo de registro en el BO de un gato por estimulación del NHL, 33A muestra los 2 trazos superiores la actividad basal previa al estímulo, el siguiente trazo se marcó el artefacto de estimulación 800 μ A, 40Hz, 2s; obsérvese la prolongada inhibición por varios segundos para al final instalarse nuevamente la actividad basal; 33B es otra unidad, se aplican los mismos parámetros de estimulación y el efecto es similar, supresión de la descarga por 3-4s. La figura 34 a la izquierda muestra el área de distribución de las neuronas registradas en el BO. Se observa que al total de las neuronas registradas, 23 se distribuyeron a nivel de la capa de las células mitrales y capa de células granulosas, a una profundidad de 1300 μ M

A



—1seg

B

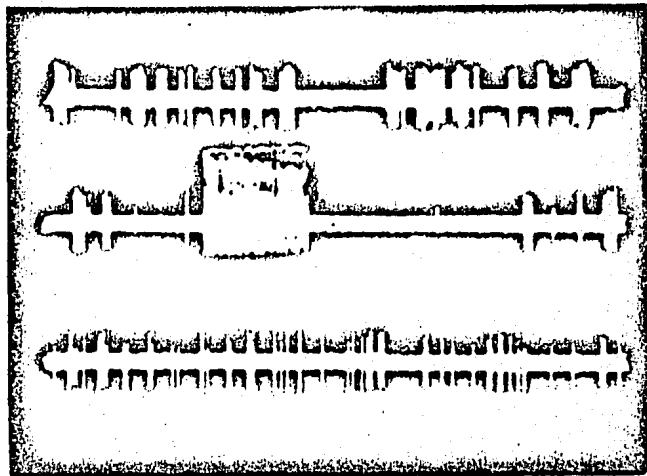


FIGURA 33

Regulación de actividad unitaria en BO.

Trazos originales de las neuronas registradas en el BO, que responden suprimiendo su frecuencia de descarga por estimulación del NHL (800 μ A, 40 Hz 2s). Tomado de Guevara-Aguilar, R., L.P. Solano-Flores and H.U. Aguilar-Baturoni, Neurosciences Abstracts, 1979).

desde la superficie. Se hizo registro simultáneo del PP en el BO por estimulación del NHL, del lado derecho de la figura 34, se muestra arriba (34 A) 4 trazos superpuestos de PP registrados en el BO con diferente intensidad de estimulación (600, 700 y 800 μ A), se observa que durante el desarrollo del PP no hay descargas y que las unidades empiezan a activarse después de la fase de descenso del componente lento del PP, en 34B se muestra el mismo fenómeno pero a una velocidad menor; 34C, trazo superior, se está estimulando con pulsos únicos de 1.5 mA de intensidad, siguiente trazo 1.6 mA aparece el PP y se observa una descarga inicial seguida por una supresión la cual va aumentando conforme se incrementa la intensidad del estímulo hasta por 150 ms, como en el trazo inferior. 34D, se muestran fotografías registradas de otras unidades. En esta unidad no se muestra la descarga inicial como se observa en la unidad que le precedía, pero es claro que durante el desarrollo del PP se suspende la descarga unitaria.

Resultados de la administración de la enzima PR

Toda la fase experimental llevada a cabo nos planteaba claramente la presencia de una influencia hipotalámica ejercida sobre las estructuras olfatorias. El siguiente paso sería el demostrar su presencia física; para ello procedimos a desarrollar la técnica de la PR, que como se sabe es una enzima que es transportada intraxonalmente por vía retrógrada hasta localizarse en los somas neurales.

Esta parte experimental se realizó en 10 gatos con administraciones de PR tanto en el BO como en el TO. De los resultados experimentales electrofisiológicos se planteó la posibilidad que el TO estuviera actuando como una vía final común de influencias provenientes que antes de alcanzar el BO, hicieran relevo en el TO, si ésta era la situación posiblemente se pudiera demostrar que el TO recibiría una mayor cantidad de fibras centrífugas que las que llegaría directamente al BO.

La figura 35 arriba muestra en 3 cortes la extensión ocupada por la cánula en el BO, se observan algunas neuronas marcadas en las siguientes estructuras A, corteza prepiriforme, B, TO C, Banda Diagonal de Broca D, región preóptica E, hipotálamo lateral F, región periventricular G, núcleos del rafé y H, locus coeruleus. En estos primeros experimentos nos encontramos con neuronas marcadas más atrás del hipotálamo, como en el locus coeruleus y núcleos del rafé.

La figura 36 muestra arriba el sitio de administración de la PR en el TO y abajo algunas neuronas marcadas en diferentes estructuras A, región preóptica B, hipotálamo lateral C, núcleo talámico dorsomedial D, substancia nigra E, núcleo tegmental ventral F, substancia gris central G, núcleos del rafé y H, locus coeruleus.

De estos resultados concluimos que las estructuras del tallo cerebral envían fibras a la vía olfatoria.

La figura 37 resume los resultados obtenidos cuando se compara la administración de PR en el BO y en el TO. Círculos vacíos lado izquierdo, muestran las neuronas marcadas después de la administración

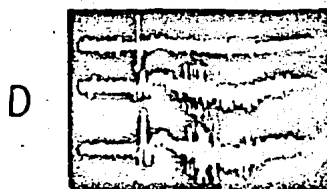
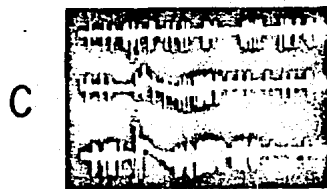
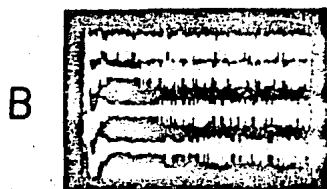
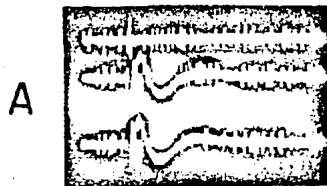
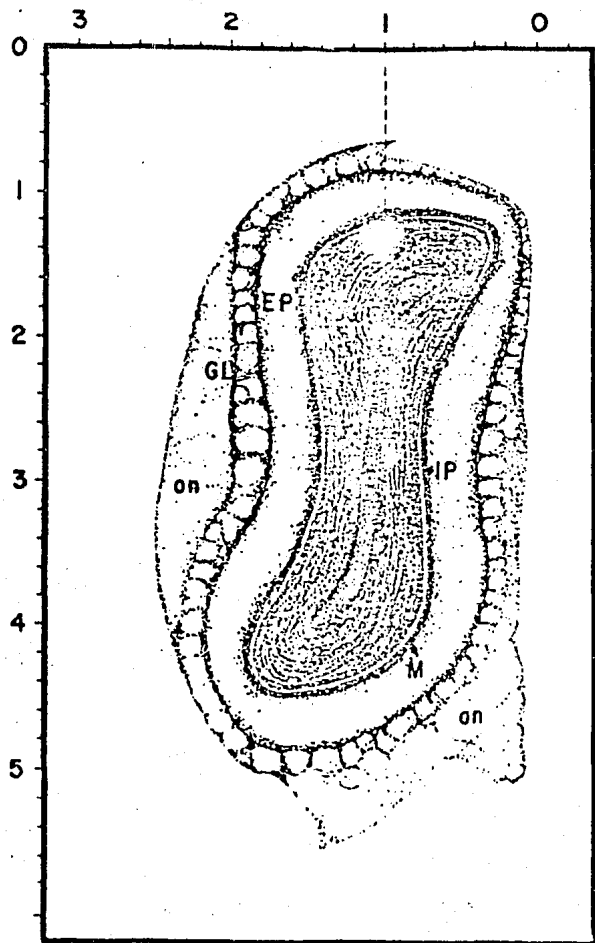


FIGURA 34

Efecto de la estimulación hipotalámica sobre el PP y la actividad unitaria en el BO.

Trazos originales de la actividad unitaria y del PP en el BO homolateral por estimulación del NHL, con estímulos únicos. A, efecto del incremento de la intensidad de la estimulación de 600, 700 y 800 μ A. Superposición de 10 trazos. B, a menor velocidad de barrido. C y D 2 diferentes unidades registradas. A la izquierda se esquematiza el sitio donde quedó la punta de la micropipeta.

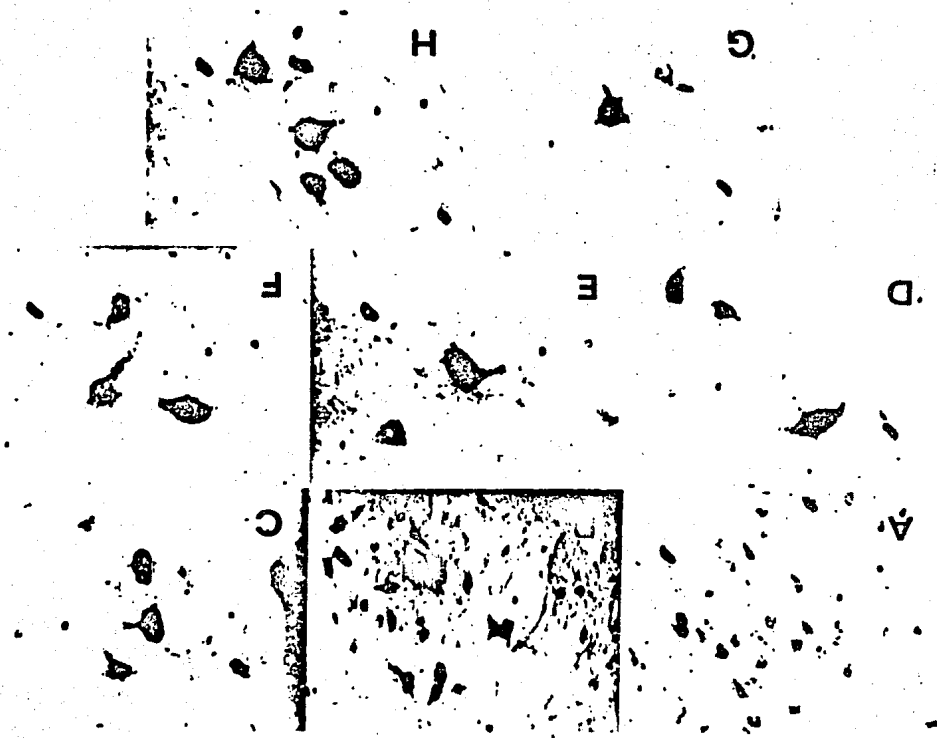


FIGURA 35

PR en BO.

Fotomicrografías de neuronas marcadas por la aplicación microiontoforética de PR en el BO. Arriba extensión de la inyección en el BO. Abajo neuronas marcadas en A, CPP; B, TO; C banda diagonal de Broca; D, región preóptica, E, hipotálamo lateral, F, substancia gris periventricular; G, núcleos del rafé dorsal; H, locus coeruleus. (Tomado de Guevara-Aguilar y cols. 1982).

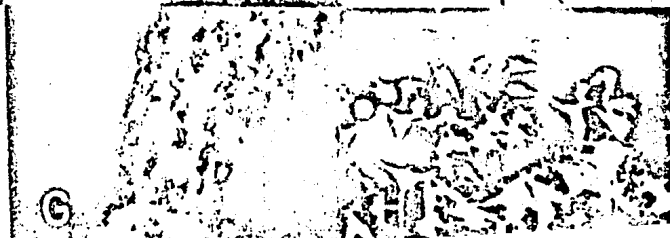


FIGURA 36

PR en TO.

Fotomicrografías de neuronas marcadas después de la aplicación microiontoforética de PR en el TO. Arriba extensión de la inyección en el TO. Abajo neuronas marcadas en: A, región preóptica; B, HL; C, núcleo talámico dorsomedial; D, sustancia nigra; E, núcleos tegmentales ventrales; F sustancia gris central; G, núcleos del raquí ventrales; H, locus coeruleus. (Tomado de Guevara-Aguilar y cols. 1982).

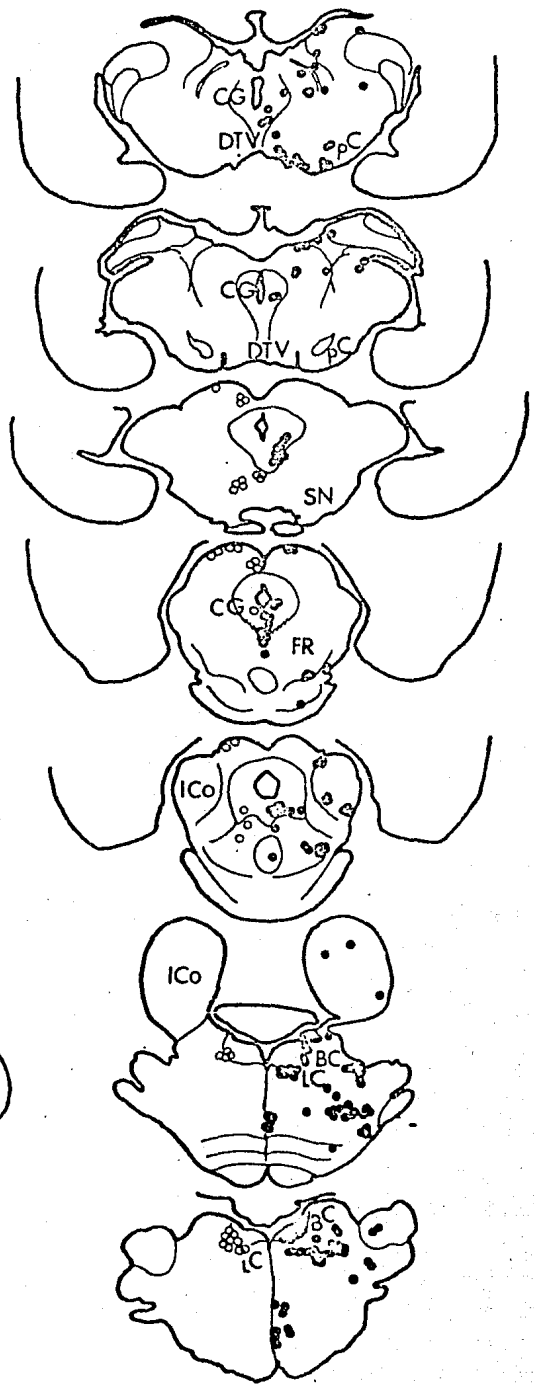
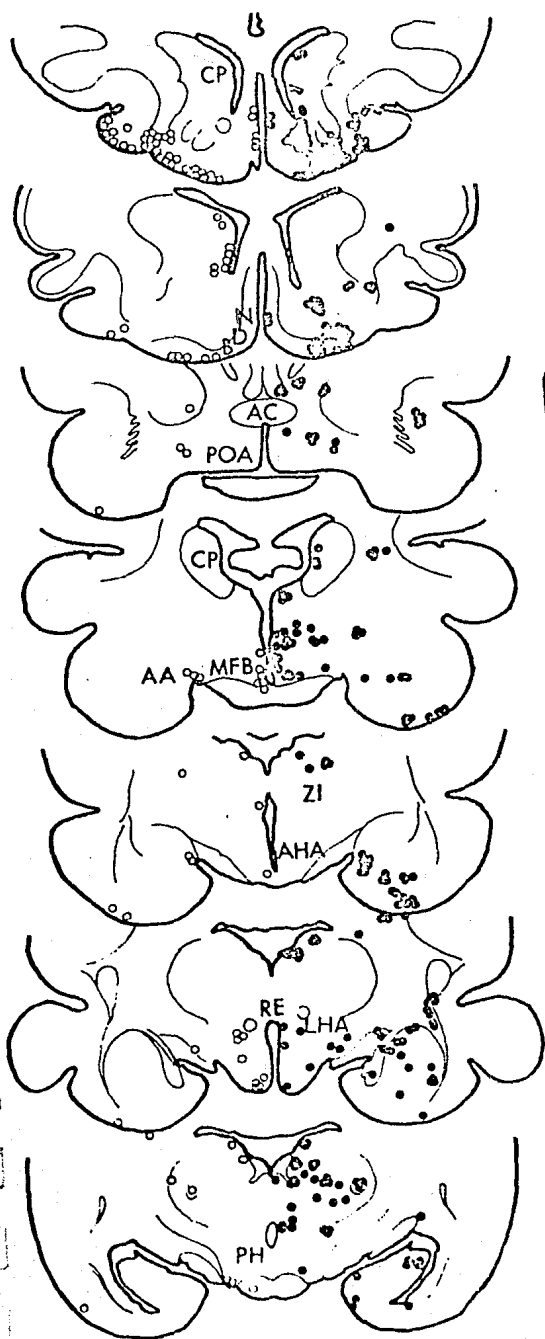


FIGURA 37

Mapeo comparativo de PR en BO y TO.

Secciones coronales esquematizados para comparar la frecuencia de neuronas marcadas después de la administración de PR en el TO (círculos llenos) contra las neuronas marcadas después de la administración de PR en el BO (círculos vacíos). (Tomado de Guevara-Aguilar y cols. 1982.

de PR en el BO y los círculos llenos después de la administración de PR en el TO. Nuevamente llama la atención la cantidad de neuronas marcadas en los núcleos hipotalámicos por administración de PR en el TO.

En algunos de los experimentos llevados a cabo se hicieron cortes horizontales, sagitales figura 38 y los usuales coronales. Con el objeto de buscar la presencia de fibras marcadas con PR, nos encontramos que el HPM fué uno de los haces que se marcaron claramente. La figura 39 muestra axones marcados con neuronas a nivel del NHL, en la zona cubierta por el HPM, después de haber administrado la PR en el TO, el lado derecho 39B de la figura neuronas y axones en campo oscuro y en el lado izquierda 39A en campo claro.

Al estudiar los sitios en los cuales las fibras que ascienden por HPM sufrían decusaciones, nos encontramos que a nivel de la comisura supraóptica aparecían axones cruzando al lado opuesto como se observa en el figura 40B, el lado derecho muestra neuronas marcadas en el lado ipsilateral 40C, E, al área correspondiente del NHL y en el lado izquierdo algunas neuronas marcadas en el lado opuesto 40A y 40D.

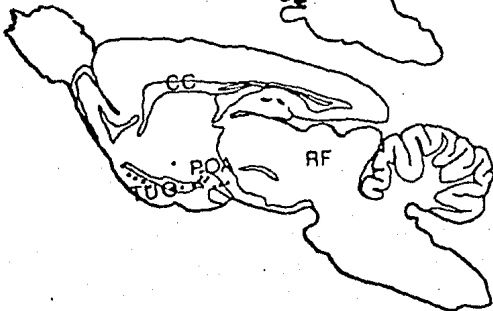
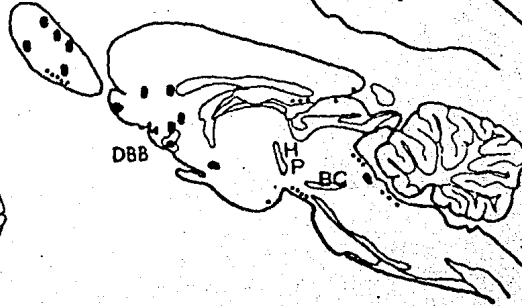
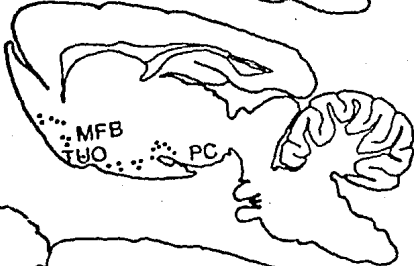
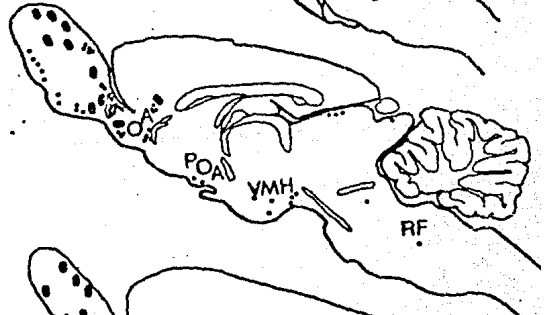
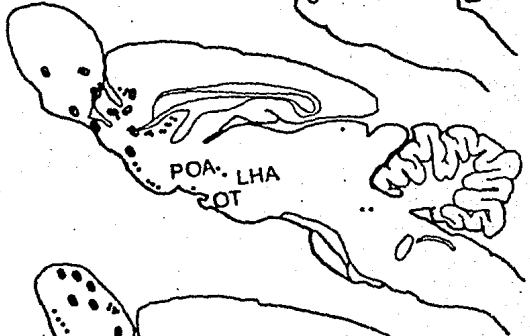
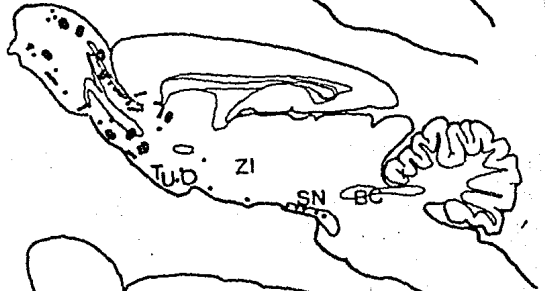
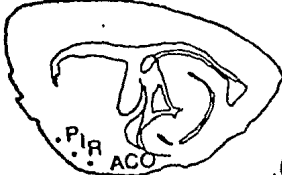
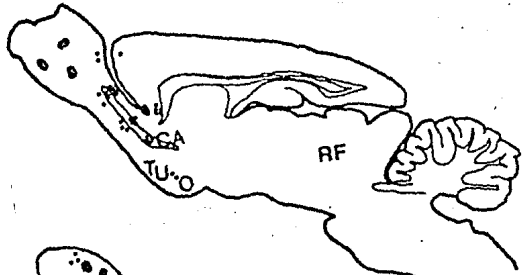
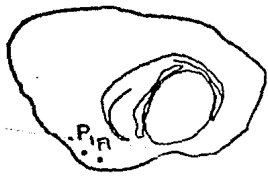


FIGURA 38

PR en el BO de ratas .

Cortes sagitales seriados que resumen las neuronas marcadas en un cerebro de rata, después de la administración unilateral de PR en el BO. Círculos negros pequeños representan una neurona marcada. Los círculos más grandes representan más de 5 neuronas marcadas. (Tomada de Guevara-Aguilar y cols. 1982).

ABREVIATURAS PARA FIGURAS 37 y 38

GATO		RATA
AA	área amigdaloidea	ABL, ACO
AC	Comisura anterior	CA
AHA	área hipotalámica anterior	
BC	braquium conjunctivum	BC
BDN	banda diagonal de Broca	DBB
	decusación del braquium conjunctivum	DBC
	cuerpo calloso	CC
CG	substancia gris central	
CP	caudado -putamen	
	núcleos del rafe dorsal	DR
DTV	decusación tegmental ventral	
	fascículo longitudinal medial	FLM
	tracto habénulo interpeduncular	HP
	hipocampo	HPC
ICo	colículo inferior	
LC	locus coeruleus	LC
LHA	área hipotalámica antero-lateral	LHA
	lemnisco medial	LM
MFB	haz prosencefálico medial	MFB
	núcleos olfatorios anteriores	OA
	tracto óptico	OT
	corteza periamigdaloidea	PAM
PC	pedúnculo cerebral	PC
PH	núcleo hipotalámico posterior	PH
	corteza piriforme	PIR
POA	área preóptica	POA
	substancia gris periventricular	PVG
RE	núcleo reuniens	
	formación reticular	RF
	stria medular talámica	SM
SN	substancia nigra	
	tracto olfatorio lateral	TOL
	tracto tectoespinal	TTS
	tubérculo olfatorio	TUO
	núcleo hipotalámico ventromedial	VMH
ZI	zona incerta	

A



B



FIGURA 39

PR en el TO.

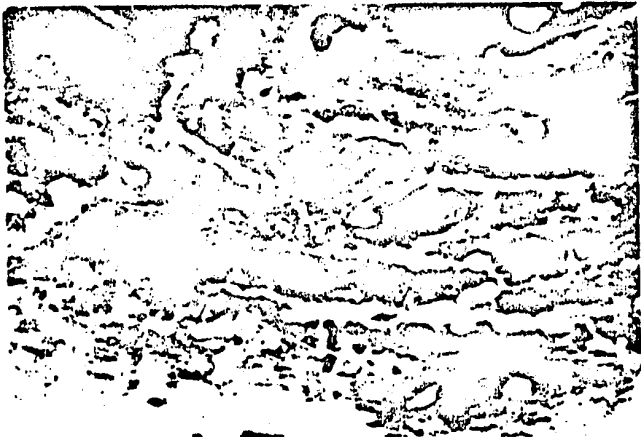
Fotomicrografía de neuronas y axones marcados en el NHL, en el área cubierta por el HPM. A, campo claro B, campo oscuro.

Después de la administración de PR en el TO.

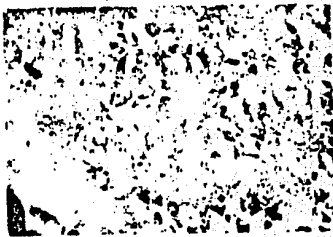
A



B



C



D



E

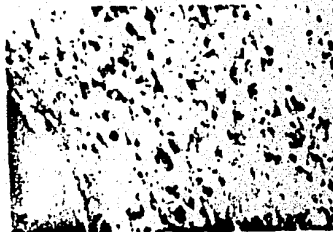


FIGURA 40

Axones del HPM marcados con PR.

Axones marcados en el HPM (B), cruzando al lado opuesto a nivel de la comisura supraquiasmática. C y E NHL homolateral; A y D NHL contralateral.

CAPITULO V

DISCUSION

Desde los trabajos de Adrian (1942) se conoció la existencia de dos tipos de actividad eléctrica en el sistema olfatorio; la actividad intrínseca y la actividad inducida. La primera de acuerdo a lo observado por Gerard y Young (1937) y Adrian (1950) es independiente de los impulsos nerviosos aferentes, por lo tanto está presente en el bulbo olfatorio desconectado del cerebro, e incluso después de la eliminación de la mucosa olfatoria; y la actividad inducida depende de la entrada de información olfatoria.

En (1960) Hernández-Peón y cols. y previamente Lavin y cols. (1959) describieron un tipo de descarga en el bulbo olfatorio (de 30-38 hz) la cual se desencadenaba por cualquier estimulación sensorial y ellos la denominaron "Reacción de despertar del bulbo olfatorio y plantearon una idea interesante, el que este tipo de actividad representaría, la presencia de influencias centrífugas sobre el bulbo olfatorio ya que el mismo efecto en el bulbo olfatorio era obtenido por estimulación de la formación reticular mesencefálica, y por la estimulación multisensorial.

La influencia retículo-mesencefálica sobre el sistema olfatorio planteaba una vía directa sobre las neuronas de segundo orden localizadas a nivel del bulbo olfatorio, o un efecto indirecto a través de los músculos respiratorios. La influencia de la formación reticular so

bre las neuronas de segundo orden fue demostrada por nosotros (Guevara-Aguilar y cols. 1973) al identificar con la técnica de potenciales provocados una vía neural a diferentes estructuras olfatorias, bulbo olfatorio, tracto olfatorio lateral, tubérculo olfatorio y corteza prepiriforme. Tratando de demostrar la vía seguida desde la formación reticular mesencefálica hacia el bulbo olfatorio (Hernández-Peón, 1960) hacen secciones de la comisura anterior y encuentran que la reacción de despertar del BO desaparecía pero se reinstalaba al cabo de dos días. Estos datos hacían pensar en el otro tipo de fibras que alcanzan al BO, como lo había propuesto Ramón y Cajal (1904), las llamadas por él fibras gruesas y que viajan por el tracto olfatorio lateral.

Este mismo tipo de actividad hipsincrónica registrada en ambos bulbos olfatorios por estimulación hipotalámica, hacía pensar en la presencia de influencias centrífugas sobre las neuronas de segundo orden en el sistema olfatorio y planteaba la presencia de una vía neural. La traqueostomía y la recuperación del efecto que sobre la actividad hipsincrónica tenía la estimulación de los núcleos hipotalámicos, planteaba la existencia de un efecto central.

La actividad hipsincrónica observada en el bulbo olfatorio está también presente en otras estructuras olfatorias, como los núcleos olfatorios anteriores, la corteza prepiriforme, la amígdala y el tubérculo olfatorio. Adrian (1950) había hecho notar que ésta actividad dependía del estado de alerta del animal. Mac Lennan y Graystone (1965), lo describen para la amígdala, la estimulación eléctrica del sistema activa-

de reticular (4.5 v 100 hz) causa la inmediata aparición en la amígdala de la actividad de 40 hz. Estos autores hicieron una observación interesante, si el animal se encuentra en un estado de alerta, la aplicación de un estímulo olfatorio suprime la actividad de 40 hz en la amígdala, en cambio, si el animal no está alerta la aplicación del mismo estímulo olfatorio hace aparecer la actividad de 40hz. No observamos ninguna diferencia en la frecuencia respiratoria por la estimulación olfatoria, independientemente que el animal estuviera en estado de alerta o no y concluyeron que es la amígdala la desencadenante de esta actividad hiper-sincrónica en el bulbo olfatorio. Sin embargo, Bressle y Freeman (1980) muestran en diferentes especies, gatos, rata y conejo que la actividad en el bulbo olfatorio es relativamente independiente de la actividad hipersincrónica en la corteza prepiriforme o en los núcleos olfatorios anteriores.

La importancia de los núcleos hipotalámicos (NHVM) en el control neural de una variedad de mecanismos autonómicos, neuroendocrinos y conductuales es ampliamente reconocida. Actualmente se sabe que los NHVM juegan un papel muy importante en la regulación de la liberación de varias hormonas, incluyendo la hormona del crecimiento (Frohman y Bernardis, 1968; Bernardis y Frohman, 1970, 1971; Martin y cols. 1973); de la insulina (Sutin, 1963); Hales y Kennedy, 1964; Frohman y Bernardis, 1968, 1971; Goldman y cols, 1974; de glucagon (Frohman y Bernardis, 1971; Frohman y cols. (1974); tirotrófina (Browstein y cols. 1974); gonadotrofinas (Stumpf, 1970; Field, 1972; Palkovits y cols. 1974b;

Morishita y cols.

Ha sido también aplicado en la regulación de la ingestión de alimentos (Hetherington y Hanson, 1942 a, b; Brobeck y cols, 1943; Brooks y cols, 1947; Brobeck y Mani, 1974).

Ramón y cols. (1974) usando la técnica de Golgi en ratón, conejo y cobayo, notaron que los axones de las neuronas de los NHVM abandonaban la comisura. No rodeaba, pero sin poderlos seguir más allá. Krieg (1937) usó también la técnica de Golgi en ratas, observando que los axones de las neuronas de los NHVM se incorporaban al sistema de fibras hipotalámicas, seguían un curso paralelo y algunas fibras se decusaban a la comisura supraóptica de Meinert. Posteriormente Lutz (1968) y Millhouse (1973) confirmaron las observaciones de Krieg. Millhouse dio información adicional acerca del curso de las fibras de los NHVM, describiendo un componente ascendente para las fibras que entraban al HL para continuar ventrales al foco de la zona incerta, así como proyecciones dentro de la zona incerta ventral a los NHVM, algunos axones entraban a la comisura supraóptica. También se extendían rostralmente, dentro del hipotálamo anterior y lateralmente dentro del área premamilar. Desde los trabajos de Millhouse se conoce la contribución que los axones de los NHVM hacen a las fibras del HPM.

De los datos obtenidos a través del registro electrográfico de la actividad hiperintensiva de los núcleos BO, TOL, TO y CPP por estimulación hipotalámica, se puede apreciar la influencia que estos núcleos hipotalámicos

lateral posterior y ventromedial estaban ejerciendo sobre el sistema olfatorio, sin embargo, se presentaban limitaciones técnicas para el análisis de la influencia hipotalámica sobre el sistema olfatorio. El hecho que las respuestas hipersincrónicas aparecían aun con bajas intensidades apoyaba un efecto central. La técnica que se antojaba útil para la determinación de la vía seguida desde los núcleos hipotalámicos era la de los potenciales provocados.

Llama la atención que en el registro de los diferentes componentes de los potenciales provocados en el BO las respuestas más lentas, fuesen registradas por estimulación de las porciones dorsales de los núcleos hipotalámicos y además estos componentes presentaban las mayores latencias. La medida de la latencia fue hecha a la primera respuesta negativa (N1). Parece ser que los componentes negativos representan el componente activo de la onda (Brazier, 1960, Chang, 1959). En cambio los componentes rápidos sólo era registrados cuando el electrodo de estimulación descendía a las porciones ventrales de los núcleos hipotalámicos. Estos datos hacen pensar en la activación de diferentes elementos neurales, conforme el electrodo va descendiendo.

No encontramos diferencias significativas entre las latencias de los diferentes componentes registrados en las estructuras olfatorias BO, TOL, TO y CPP por estimulación de los núcleos NHVM, NHL, NHP. Sarne y Feldman (1970) al registrar potenciales provocados en el hipotálamo por estimulación sensorial (nervio ciático) no encuentran ninguna diferencia en las latencias de las respuestas iniciales en registros hc-

chos desde las porciones más anteriores del hipotálamo hasta el nivel del hipotálamo posterior, sin embargo descubren diferencias en las latencias de los registros hechos en el NHL con respecto al NHVM; algo similar fue descrito por Feldman para las respuestas registradas por estimulación acústica en el NHL, con una diferencia de 1 ms con respecto a lo registrado en el NHL. Este autor concluye que las respuestas registradas más cortas en el NHL indicarían que algunas de las proyecciones sensoriales tienen entrada preferente al hipotálamo lateral a través del HPM y de aquí al NHM. Otro grupo de autores (Barraclough y Cross, 1963) tampoco encontraron diferencias de latencias con registros hechos en diferentes núcleos hipotalámicos a la estimulación multisensorial.

Malliani y cols (1965) registraron potenciales provocados en regiones hipotalámicas de gatos por estimulación somática. Admitieron que el potencial provocado representa la actividad local desencadenada por el estímulo, primero al hecho de que fue posible registrar el potencial bipolarmente y segundo al hecho de que se registró actividad unitaria en relación fija con algunas ondas de los potenciales provocados. En nuestros experimentos, para confirmar el origen local de la respuesta provocada y no debida a difusión de corriente eléctrica desde regiones distantes activas, se lesionó electrolíticamente la región de registro y se observó que la respuesta provocada era abolida. Debido a que la lesión abolió los generadores de actividad ya no fue posible registrar ninguna respuesta.

Ya en 1973 (Guevara-Aguilar y cols) se había postulado al tubér-

culo olfatorio como una estación de relevo de influencias retículo-mesencefálicas hacia el sistema olfatorio en ésta serie de experimentos resultados similares fueron observados. Debido a que el TO es una estructura de gran tamaño, la destrucción electrolítica debió abarcar una zona que iba desde la línea media hasta L4.0.

El hecho de que los potenciales provocados pudiera ser registrados bilateralmente se explica por el gran número de decusaciones que sufren las fibras ascendentes que viniendo desde los núcleos hipotalámicos ascienden hasta el telencéfalo.

Uno de los sistemas de fibras que inicialmente se postuló fuera el puente de interconexión entre los BOs fue la comisura anterior, en 1959 Walsh registra la respuesta provocada en el BO por estimulación del lado contralateral y propone a la CA como ese sistema de fibras de interconexión, aun cuando el mismo autor no descarta la posibilidad de que existiera otro sistema adicional a la CA como vía de interconexión interbulbar, ya que la abolición del potencial provocado en el BO opuesto sólo era obtenido cuando se seccionaba el pedúnculo olfatorio y se hacía una sección parasagital externa que interrumpía la comisura anterior y probablemente destruiría otras estructuras que pudiera ser la vía alternamente.

Los experimentos de Lohman 1963; Lohman y Lammers 1967 y Valverde 1963, 1965, demuestran que la CA está interconectando a los NOA de un lado con los NOA y el BO del lado contralateral. Observaciones iniciales llevadas a cabo por Ramón y Cajal mostraban que

la lesión de un BO ocasionaba degeneración en el BO y propone que los axones de las células empenachadas forman la rama anterior de la CA, la cual establece contacto sináptico con las células granulosas, sin embargo los resultados experimentales de Lohman, 1963; Lohman y Lammers. 1967; Valverde, 1963, 1968; basados en la falta de degeneración en un BO cuando el otro BO o la CA era lesionada, en cambio cuando los NOA eran lesionados una clara degeneración terminal era observada tanto en los NOA contralateral como en el BO contralateral estos datos anatómicos echaron por tierra la proposición de Ramón y Cajal (1904) acerca del origen de las fibras de la CA. En los estudios llevados a cabo por Callens (1965) este autor propone también a la CA como sitio de interconexión de proyecciones de la CPP de un lado con el BO y la CPP del lado opuesto.

Nuestros resultados descartan la CA como sitio único de interconexión de las proyecciones de los núcleos hipotalámicos hacia el sistema olfatorio ya que en todos los casos de sección completa en la línea media de la CA, lo único que fue observado fue una potenciación del potencial provocado en las estructuras contralaterales. Varios autores, (ver Callens, 1965) han postulado que la sección de la CA produce una potenciación del potencial provocado en el BO por estimulación de la CPP contralateral.

En un hecho bien conocido que el HPM está formado por diferentes tipos de fibras con orígenes diferentes y aparentemente de naturaleza también diferente, dentro de estas últimas se han encontrado fibras

serotoninérgicas, dopaminérgicas, adrenérgicas y colinérgicas (Pal-kovits y cols. 1977; 1979, Parent y Roirier, 1969).

En los experimentos en los cuales se hizo sección del HPM a nivel del NHL, mientras se registraban los potenciales provocados en las diferentes estructuras, se observó claramente la atenuación en el registro de la estructura ipsilateral, sin cambios importantes en el potencial contralateral, sin embargo, llamó la atención que al cabo de una hora el primer componente rápido se había restaurado, aunque no con la amplitud inicial y los componentes lentos se presentaban más susceptibles a la estimulación reiterada. Parent y Poirier (1969) al lesionar el HPM en gatos a nivel del hipotálamo laterorostral observaron una casi depleción de la concentración de dopamina en el núcleo estriado, sin describir cambios a nivel de algunas de las estructuras olfatorias, ni en el contenido de serotonina del estriado. Estos datos nos están indicando que el HPM, por estar formado por una gran cantidad de fibras resulta bastante difícil de destruir por completo.

Desde los estudios experimentales de Dabowsky (1912) y Zyo y Ban (1963) se demostró que el HPM está constituido por fibras bidireccionales desde las estructuras límbicas del cerebro anterior, NOA, TO hasta los núcleos del mesencéfalo. El HPM consiste de una porción dorsal y una ventral, las cuales convergen en la RPO lateral; rostralmente el HPM es intersectado por la estría terminal. La formación reticular mesencefálica envía una gran cantidad de colaterales

a lo largo del HPM. Aparentemente, las porciones dorsales y ventrales tienen diferentes orígenes. Los NOA, el TO, la amígdala y la CPP son los orígenes de la porción ventral de las fibras descendentes del HPM para terminar en el mesencéfalo-rostral. Una fibra dada del HPM hace contacto con numerosas neuronas a lo largo de su trayecto. A nivel del HA y RPO se observan fibras que se dirigen al lado contralateral (Millhouse, 1963). Asimismo ocurre una decusación a nivel supramamilar.

Los cuerpos mamilares dorsales envían colaterales dentro del núcleo mamilar medial. Resultó interesante de nuestros resultados que la sección de la comisura supramamilar hace desaparecer los potenciales provocados en las estructuras contralaterales, tal parece que esta decusación representa uno de los niveles a los cuales se decusa el HPM y nos estaría indicando por una parte que el HPM es el sistema de fibras que llevan la información a las estructuras olfatorias contralaterales y que su decusación ocurre a diferentes niveles, como ha sido descrita por (Millhouse, 1963; Ban, 1975). Los núcleos hipotalámicos ventromediales comprenden los núcleos dorsomediales y los ventromediales, los núcleos están rodeados por una población heterogénea de fibras. En experimentos llevados a cabo por Saper y cols. (1976), con la técnica de autoradiografía, se observó el curso de las fibras que partiendo de los NHVM, ascienden a través de la región periventricular, hipotálamo medial, hipotálamo lateral y región preóptica lateral alcanzan al hipotálamo anterior y a la RPO medial, dando colaterales a los núcleos

de la estría terminal y a los núcleos del septum lateral; una gran cantidad de fibras fueron observadas en la amígdala ipsilateral por dos rutas, una a través de la estría terminales, y otra siguiendo lo que se ha llamado vía amígdalofugal ventral, se observó claramente que algunas fibras cruzaban al otro lado a través de la comisura supraóptica ventral, para dispersarse en la amígdala contralateral.

El trayecto descendente de estas fibras sigue 3 rutas: una por el sistema periventricular ipsilateral otra, a través del HPM y una más al lado opuesto por la comisura supraóptica ventral. Las fibras marcadas en el área periventricular cursan caudalmente a través de los núcleos periventriculares posteriores y el área hipotalámica posterior dentro de la substancia gris y pudieron ser seguidas hasta el locus coeruleus.

Las proyecciones a través del hipotálamo medial y del hipotálamo lateral parecen ser relativamente cortas, lo más caudal que fue observado es a nivel del complejo mamilar.

Las fibras al lado opuesto que viajan por la comisura supraóptica ventral siguen paralelas al tracto óptico entre ésta y la cápsula interna, penetran a la zona incerta del lado contrario y a los campos de forel, el área tegmental central y los núcleos premilares dorsales.

La porción ventrolateral de los NHVM siguen el HPM, se extienden a la región preóptica medial, los núcleos septales laterales. A nivel premamilar, el grueso de las fibras marcadas en el HPM torna medialmente para entrar al NHP o lateralmente para introducirse en la vía de la comi-

sura supraóptica; rostralmente las fibras del HPM alcanzan la RPO y algunos pocos axones alcanzan los núcleos de banda diagonal de Broca.

Aparentemente, las proyecciones de la parte dorsomedial de los NHVM difieren de los ventrolaterales; axones de la parte dorsomedial cursan rostralmente a través del sistema periventricular y tienen una distribución perifornical, conectan con el HL y contribuyen a la proyección bilateral de los núcleos premamilares dorsales, en su porción descendentes siguen también una distribución perifornical a la parte medial de la cápsula de fibras del complejo mamilar y a los núcleos supramamilares y áreas tegmentales ventrales. Otras fibras cursan caudalmente desde los núcleos periventriculares a la sustancia gris a nivel del núcleo del nervio troclear.

Los experimentos de 6-OHDA comprobaron lo que ya se había obtenido con las lesiones electrofíticas del HPM. Dado que el HPM contiene fibras catecolaminérgicas, el uso de la 6-OHDA que induce degeneración de fibras y terminales catecolaminérgicas, fue adecuado para demostrar: 1) que son las fibras del HPM las que llevan información desde los núcleos hipotalámicos hacia el sistema olfatorio y 2) que este sistema de fibras es de naturaleza aminérgica, como ya ha sido demostrado por numerosos autores (Parent y Poirier, 1969).

En un estudio Hedreen (1978) usando la técnica de Fink-Heimer después de la administración de 6-OHDA dentro del 4o. ventrículo observa degeneración terminal en el núcleo acumbens y en el tubérculo ol

fatorio dentro de un patrón de degeneración similar al reportado por la técnica de histofluorescencia para terminales dopaminérgicas.

En las preparaciones crónicas en las cuales 6-OHDA fue administrado a dosis de 40 µg se observó que al cabo de 10 días se presentaba una potenciación del potencial provocado, nosotros estamos suponiendo que ha ocurrido un fenómeno de sensibilidad por denervación el cual ha sido descrito en numerosos sistemas después de la denervación.

En nuestras preparaciones la CPP y el TO fueron las estructuras en las cuales se observó una clara degeneración terminal con la técnica de Fink-Heimer, es bien sabido que el TO es una de las estructuras que más concentraciones de catecolaminas contiene sobre todo de dopamina (Fallon y Moore, 1978; Fuxe, 1965; Hokfelt, 1974; Hokfelt y col 1976; Lindvall, 1974; Moore, 1978; Ungerstedt, 1971).

La cantidad de degeneración observada en el BO fue comparativamente menor que la observada en el TO. En experimentos llevados a cabo por Hedreen, con el método de Fink-Heimer, similar al usado por nosotros no fue posible demostrar degeneración de fibras noradrenérgicas después de la administración de hasta 200 µg de 6-OHDA esto nos plantea la posibilidad que las fibras que van al TO y a la CPP sean dopaminérgicas y en cambio las que alcanzan el BO sean noradrenérgicas. Se requeriran en el futuro nuevos experimentos para probar éste hecho.

Se ha reportado que el BO es una estructura que capta norepinefrina (Dahlstrom y cols. 1965; Lichstensteiguer, 1966). En un grupo

de animales en los que se inyectó NE se observó la aparición de fluorescencia verde a nivel de la capa de células periglomerulares del BO. Estudiando el efecto inhibitorio de la estimulación del TOL sobre las células mitrales se observa que la aplicación electroforética de NE en el BO disminuye la descarga espontánea de las células mitrales en un 80-90% mientras que la administración electroforética de dibenammina abrevia la inhibición que responde a la estimulación del TOL. Baumgarten y cols. 1963. Cuando se someten los animales a tratamientos con reserpina y también después de separar el BO del resto del cerebro ya no se obtiene fluorescencia en el BO. Esto nos está indicando que las fibras que llegan al BO son de naturaleza noradrenérgica (Dahlstrom y cols. 1965) mediante determinaciones bioquímicas se ha detectado dopamina en el BO de las ratas, aunque se ha observado fluorescencia amarilla en la capa granulosa externa lo que probablemente indica terminales serotoninérgicas. Sin embargo, recientemente se ha descrito la presencia de dopamina en el BO (Halasz y cols. 1977). Chase y Kopin 1968 no pudieron demostrar que después de la estimulación del TOL se libere NE en el BO, sin embargo en un estudio ulterior Brenells (1974) demuestra la liberación selectiva de NE marcada en el BO después de la estimulación reiterada del TOL previa incubación del BO con NE marcada.

La estimulación eléctrica reiterada de los núcleos hipotalámicos lateral, ventromedial o posterior ocasionaron aumentos o disminuciones de la frecuencia de descarga de las neuronas localizadas tanto en el BO como en el TO, la única estructura que no fue estudiada a nivel unita-

rio fue la CPP. Desde los trabajos de Barracloagh y Cross, 1963; Pfaff y Pfaffman, 1969; Scott y Pfaffman, 1967) se demostró claramente que el hipotálamo recibe información olfatoria. La aplicación de estímulos únicos al BO, no provocan cambios en el NHVM, HDM o AHA. En cambio, la estimulación del NHL ya sea con estímulos únicos o trenes de estimulación produce aumento en la frecuencia de descarga. En algunas ocasiones se observó que la estimulación del NHL, núcleo supramamilar, y núcleo periventricular, con estímulos únicos no provoca cambios en la frecuencia de descarga, en cambio, la aplicación de trenes si puede hacerlo. El estudio de la actividad unitaria fue iniciado aplicando trenes de estimulación y se podía observar claramente que algunas neuronas del TO a medida que se aumentaba la frecuencia del tren la duración de la supresión se incrementaba. Asimismo, resultaba más aparente el efecto excitatorio que era el predominante, cuando se trataba una neurona que activaba su frecuencia de descarga. Las neuronas en el TO activadas por estimulación hipotalámica se distribuyeron, la mayor parte de ellas en la capa polimórfica del TO, estos mismos resultados fueron observados por Solano-Flores y cols. (1980-1981), para la estimulación del locus coeruleus. Ya Scott y Chafin (1975) habían descrito neuronas localizadas en la capa polimórfica del TO, capaces de responder a estímulos olfatorios y postularon que podía deberse a estimulación antidrómica del HPM. Este mismo autor demostró que neuronas de la capa polimórfica del TO pro

yectaban sus axones vía el HPM hacia el núcleo gemini del hipotálamo y hacia el núcleo dorsomedial del tálamo. Nakashima y cols (1978) registraron potenciales postsinápticos inhibitorios en células mitrales del BO, ocasionados por la estimulación de las capas profundas del TO. Con PR, se ha observado neuronas marcadas en la capa polimórfica del TO, después de la aplicación de la enzima en el BO (Shaffa y Meisami, 1977; Dennis y Kerr, 1976). Parece ser de lo antes expuesto que la capa polimórfica o profunda del TO es importante en el manejo de la información olfatoria, siendo su vía de comunicación el HPM (Scott y Chafin, 1975; Millhouse, 1969; Valverde, 1963).

Por otra parte se ha demostrado que el TO es una estructura involucrada en el control interbulbar de la actividad del BO. Se ha observado además que el TO modula la excitabilidad del BO en los efectos generales del despertar a nivel del bulbo olfatorio durante la vigilia (Gervais, 1979). La lesión del TO causa déficit sensorial contralateral y una respuesta exagerada ipsilateral a estímulos luminosos, táctiles y olfatorios (Hagamen y cols. 1977).

Las neuronas del BO en ese caso fueron activadas tanto por trenes de estimulación como por estímulos únicos y se observó que el patrón que predominó por influencias hipotalámicas fue la supresión de la actividad unitaria. Cuando se hizo el registro simultáneo del potencial provocado, se observó que durante su desarrollo no aparecía la actividad unitaria, sino que ésta empezaba a aparecer 150 ms después. Cuando se probaron estímulos únicos, se observó que la latencia de la descarga

era en algunos casos tan corta como de 20 ms.

El estudio del arreglo neuronal dentro del BO ha recibido numerosa atención; en la figura 41 se resume el tipo de interconexiones, se supone están participando. En este esquema se postula que las fibras que provienen del hipotálamo, locus coeruleus, núcleos del rafé, y formación reticular mesencefálica, establecen contacto sináptico axosomático con las células granulosas del BO, las cuales a su vez inhiben la descarga de las células mitrales, o bien actúan como moduladores de la actividad sincrónica del BO. Aun faltaría hacer registros intracelulares para conocer el tipo de entrada a las células mitrales del BO. Como se observa en nuestros resultados, la mayor parte de las neuronas registradas se extendió a nivel de la capa de células mitrales.

De las células presentes en el BO, son las mitrales las de mayor tamaño (Allison y Warwick, 1949). Con toda seguridad la mayor parte de las neuronas que fueron registradas correspondió a ésta capa.

Recientemente, ha sido utilizada la técnica de la PR para demostrar la presencia de conexiones ya previamente descritas con otras técnicas. Nuestros resultados con la técnica de la PR demuestran que los núcleos hipotalámicos que provocan respuestas en las estructuras olfatorias fueron los mismos que se marcaron con la PR cuando ésta área administrada en el BO o en TO. La presencia de neuronas marcadas en la RPO lateral, en el NHL, o en el LC, ya había sido descrito por otros autores (Broadwell y Jacobowitz, 1976). Nosotros encontramos más neuronas marcadas en el NHL que en el NHVM o en NHP. Fueron claramente marcados axones que seguían el trayecto del HPM,

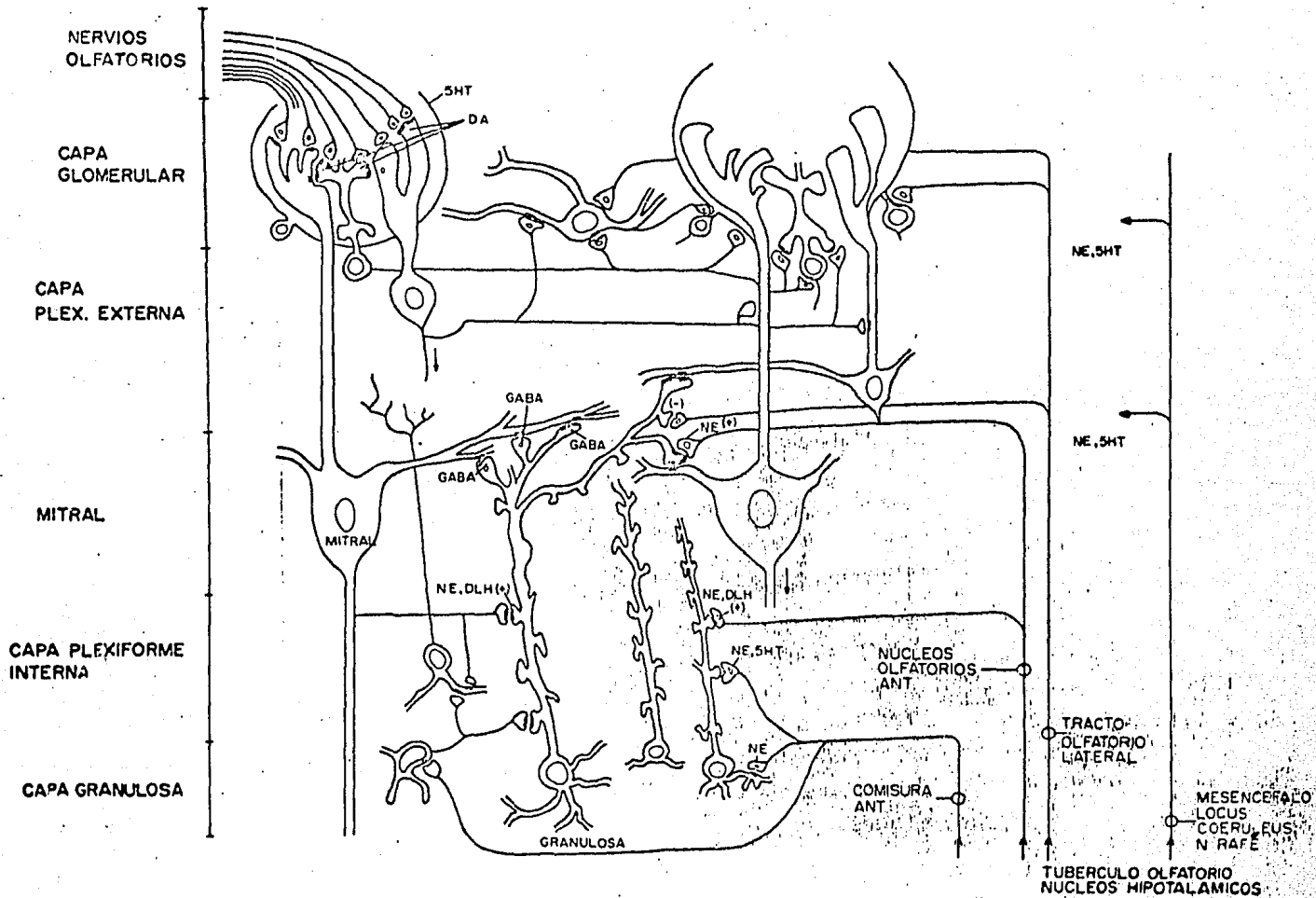


FIGURA 41

Esquema que resume las conexiones sinápticas que establecen las fibras centrifugas a su llegada al BO; y los posibles transmisores. (Tomado de Guevara-Aguilar, R., M. Nájjar-Joa y C. Alcocer-Cuarrón, Bol. Inst. Est. Med. Biol. 1981.

lo cual con ésta técnica prueba nuevamente la participación de este sistema de fibras en las proyecciones directas del hipotálamo al sistema olfatorio.

Otro de los resultados interesantes fue la presencia de fibras marcadas viajando al lado contralateral a nivel de la comisura supraoptica, y la presencia de neuronas marcadas en el NHL contralateral, Broadwell y Jacobowitz 1976; describieron resultados similares, pero no observaron el decusamiento de las fibras. En ninguna de nuestras preparaciones encontramos axones marcados que cruzara a nivel de la comisura posterior o de la comisura supramamilar que fueron los sitios en los cuales su sección suprime los potenciales provocados en el lado contralateral; quizá se requerirá de nuevos experimentos para aclarar este punto. Como se mencionó en líneas anteriores, es la comisura supraoptica el único sitio marcado. Otro de los resultados que llamaron la atención fue que cuando la administración de PR se hizo en el BO o el TO, el número de neuronas marcadas en las porciones caudales al hipotálamo como el LC era mayor en el primer caso; esto es un apoyo adicional a que el tubérculo olfatorio es un sitio de convergencia de influencias hipotalámicas y ponto-mesencefálicas.

IMPLICACIONES DE LAS CONEXIONES HIPOTALAMO-SISTEMA-OLFATORIO

Desde hace varios años nuestro grupo de trabajo se ha abocado al estudio de la regulación centrífuga de la vía olfatoria.

Todas las modalidades sensoriales se encuentran sometidas a me

canismos de regulación centrífuga, Hunt y Kuffler, 1951; Lowenstein, W. 1956.

Los mecanismos de regulación pueden ser tónicos o fásicos; para el sistema olfatorio el tipo de regulación fásico surgió de la siguiente observación. Cuando el animal detecta olor a peligro (humo durante un incendio), olor del animal del sexo opuesto, olor a alimento en un animal hambriento, se incrementa la frecuencia respiratoria, lo que permite la entrada de una mayor cantidad de partículas olorosas, que activan a los receptores olfatorios, por la vía sensorial específica y después de varias sinápsis el mensaje llega a los núcleos hipotalámicos (Scott y Chafin, 1975) que regulan las conductas alimentaria, sexual y social, a través de modificar la actividad de las neuronas del BO o del TO.

Es de particular interés hacer notar que tanto a nivel de los glomérulos como a nivel de las células mitrales, aparece un tipo de inhibición lateral, que sería similar al que ocurre en el ojo del limulus (Hartline y col. 1956), ya que las neuronas del BO se organizan bajo el principio funcional similar al de la retina de los vertebrados (Shepherd, 1982). Así, las terminaciones de los axones aferentes excitan a las células mitrales, las dendritas primarias de estas células activan a las dendritas de las células granulosas, las que a su vez van a inhibir sinápticamente a las propias células mitrales (Shepherd, 1972). Véase figura 41. Esta activación directa de la salida de las

neuronas bulbares es mediada por vías "verticales", mientras que las vías "horizontales" conectan a las verticales y son las responsables de la acción integradora. Las vías horizontales parecen tener dos funciones principales: la primera se relaciona con el control de la conexión del receptor olfatorio con las unidades bulbares individuales y la segunda con el control de la salida del BO hacia el sistema nervioso central.

Los neurotransmisores que actúan tanto a nivel del BO como a nivel de las proyecciones del TOL, no han sido totalmente identificadas. Sin embargo, existe algún tipo de información. Varios autores subrayan la abundancia de ácido gamaaminobutírico (GABA) en el BO sobre todo en la capa plexiforme externa (Bexter, 1970, Graham, 1973). La deshidrogenasa del ácido glutámico, enzima de síntesis, también se encuentra en ésta capa. Como hipótesis se propuso que el GABA podía ser el transmisor liberado por las células granulosas (Felix, Dand, Mc Lennan, 1971; Graham, I. 1973; Mc Lennan, H. 1971; Nicoll, R. 1971). Otros trabajos atribuyen una naturaleza catecolaminérgica a la región periglomerular (Dahlstrom y cols. 1965; Lichtensteiger, 1966. Hokfelt y cols. (1975) mostraron la existencia de la tirosina hidroxilasa en las expansiones dendríticas de las células periglomerulares y sugirieron que la dopamina podría medir la transmisión de estas neuronas, aunque su contenido en dopamina endógena podría ser pequeño.

Por otra parte, la demostración de que algunas fibras que provienen del rafé dorsal y ventral y del LC (Bobilier, 1976; Broadwell

y Jacobowitz, 1976; cols. 1982), intervienen en esta estructura una importante acción de las vías olfatorias primarias, (Gerebtzotti, 1959). La adrenalina y serotonina de las células mitrales actúan como mediadores en las vías olfatorias (Baumgarten y cols. 1977). Otra parte, que Masland (1977) y las vías olfatorias primarias, que parece ser

En un estudio de Baumgarten y cols. (1977) investigaron la acción de la adrenalina sobre los receptores olfatorios y en la mucosa, aumentaron la actividad eléctrica a postular una influencia del sistema simpático actuaría sobre el sistema nervioso central. La llegada de paratiroides

Recientemente se estudió la función de las fibras de las células mitrales centrifugas y se estableció una relación entre la actividad del BO producida por cierto tipo de estímulos y el estado interno del organismo. Se demostró que las respuestas multiunitarias de las células mitrales están

-Aguilar y cols. 1980; y Guevara-Aguilar y cols. 1982), explica la presencia de serotonina y noradrenalina en esta estructura. La región de los glomérulos presenta una actividad eléctrica que no es debida a las terminaciones de las fibras olfatorias. Estas células tienen una acción enzimática pobre y una liberación electroforética de acetilcolina, noradrenalina y serotonina. Estas sustancias producen respuestas inhibitorias, principalmente de tipo GABAérgico, lo que sugiere la intervención de estas células inhibitorias intrínsecas o extrínsecas (Baumgarten y cols. 1977). Debemos recordar, por otra parte, que Masland (1977) y Neidel y Kandra (1974) encontraron en las células mitrales elevadas de un dipéptido, la carnosina, que actúa como inhibidor en el epitelio olfatorio.

En un estudio de Baumgarten y cols. (1977) en ranas, Aréchiga y Alcocer (1970) investigaron la acción del sistema simpático sobre la actividad de los receptores olfatorios y en la mucosa, aumentaron la actividad eléctrica del electroolfatograma lo que los llevó a postular una influencia del sistema simpático-adrenal la cual actuaría sobre el sistema nervioso central. Además, por vasoconstricción modificaría la llegada de paratiroides a la mucosa Beidle (1961).

Recientemente se estudió una función más específica de las fibras de las células mitrales centrifugas y se estableció una relación entre la actividad del BO producida por cierto tipo de estímulos y el estado interno del organismo. Se demostró que las respuestas multiunitarias de las células mitrales están

moduladas (facilitadas o inhibidas) en función del estado nutricional. En la rata, las respuestas a olores de alimentos se facilitan selectivamente cuando el organismo está privado de alimento (Grachtti y cols. 1970; Payer y cols. 1972). Esta facilitación podría ser selectiva, si los estímulos constituyeron las señales pertinentes a la situación nutricional considerada. Estas señales son capaces de hacer funcionar el mecanismo de modulación, el cual se pone en marcha, cuando el estímulo olfatorio asociado a olor a comida fue presentado desde el nacimiento (Payer, 1974). El funcionamiento del sistema centrífugo en la rata, ha sido revelado indirectamente por trabajos que establecen que unos olores que tienen significado biológico producen por parte de las células mitrales respuestas cuya naturaleza, excitadora o inhibidora, depende estrechamente del significado de estos olores (Catarelli, 1974, 1977).

La relación descrita entre el comportamiento y el tipo de respuestas inducidas en el BO por el estímulo, no depende sólo de la codificación de los estímulos, además, es necesaria la modulación eferente que de alguna manera resulta, y es necesaria para el análisis de los mismos estímulos. Los resultados permiten suponer la acción de un sistema centrífugo que modula la actividad olfatoria dependiendo de que los estímulos se relacionen con la sobrevivencia del individuo o de la especie.

Las hormonas sexuales liberadas bajo control hipotalámico cambian la excitabilidad del BO, en un trabajo previo, y en experimentos que se realizan actualmente en este laboratorio se demuestra que la actividad

espontánea de BO así como la inducida por la estimulación hipotalámica, y el potencial provocado antidrómico en el BO por estimulación del TOL, cambian durante la administración tópica o I.V. de hormonas sexuales del tipo del 17-beta-estradiol. En ambos sexos, el estradiol incrementa la respuesta bulbar a la infusión de soluciones saladas a la cavidad nasal de peces. El efecto fue mucho mayor en el pez macho que en la hembra (50). Oshima y Gorbun 1968 (81) observaron que los peces tratados con estrógenos mostraron una actividad lenta espontánea en el BO, el cual cambia a un patrón de desincronización después de la sección del cerebro medio. Por contraste, la desincronización espontánea bulbar de peces tratados con progesterona, se convirtió en un patrón de actividad lenta después de la sección del tallo cerebral. Los autores interpretan estos resultados como indicadores de que los efectos hormonales sobre la olfacción podrían ser mediados a través de otras regiones del sistema nervioso central. Es conocida (Keifer y Stumpf 1975) la facilidad que tienen algunas estructuras centrales de concentrar hormonas sexuales, dentro de ellas están: hipotálamo, amígdala, tubérculo o bulbo olfatorio. En un trabajo reciente presentamos pruebas que el locus coeruleus participa en los mecanismos de modulación de la secreción de hormonas sexuales, ya que la lesión de éste núcleo, hace perder la ciclicidad en ratas normales (Solano-Flores, 1982).

Las modificaciones de la respuesta del sistema olfatorio a la estimulación aferente están relacionadas con el nivel del sistema nervioso. En estados conductuales específicos (la conducta sexual o ali-

menticia) en los cuales el sistema olfatorio participa, el control cen
trífugo deberá ejercer una acción diferente sobre cada patrón conduc
tual. Se ha reportado que la falta de alimentos se asocia con una dis
minución del umbral olfatorio, lo que trae como consecuencia un efec
to selectivo sobre la respuesta al estímulo alimenticio.

En una serie de trabajos Hernández-Peón (1955, 1959, 1960a,
1960, 1961); postuló que los mecanismos de modulación sensorial pueden
manifestarse durante algunos procesos tales como la habituación y la
atención. La habituación es considerada como la activación de un me
canismo inhibitorio central, el cual bloquearía selectivamente la entra
da de impulsos sensoriales a niveles subcorticales, que actúan sobre
el lado aferente. Así Hernández-Peón y cols. (1958), mostraron que la
aplicación repetida de estímulos auditivos, visuales y olfatorios, produ
cen una clara disminución de la respuesta sensorial registrada en el
núcleo coclear, el cuerpo geniculado lateral y en el bulbo olfatorio, res
pectivamente.

La información que llega al sistema nervioso central es filtrada
en su trayectoria hacia los niveles finales de integración sensorial; és
ta selección de información sensorial está relacionada con el proceso
de atención. La excitación de vías sensoriales específicas y por lo
tanto la transmisión de impulsos a lo largo de ellas, se modifica tam
bién por influencias centrífugas durante la vigilia.

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

Con el uso de las técnicas descritas durante el desarrollo experimental presentado se llegaron a las siguientes conclusiones:

Los núcleos hipotalámicos lateral, ventromedial y posterior proyectan 1) en forma directa al bulbo olfatorio, ²éste resultado está soporado a) por la corta latencia del 1o. componente del PP, b) por la presencia de neuronas marcadas en los núcleos hipotalámicos cuya estimulación provoca respuestas en el BO cuando se ^{PR}PR en el BO.

2) presencia de otro grupo de fibras que alcanzan al BO, pasando por las porciones laterales del TO ya que la procainización del TO abole los componentes lentos del BO. En la proyección al BO a través de éste último sistema deben ocurrir contactos sinápticos dentro del TO que expliquen la latencias observadas, pues seguramente éste sistema es el responsable en la generación de los componentes lentos al BO, ya que se comporta como un sistema polisinápticos: mayor sensibilidad a los anestésicos, a las altas frecuencias y mayores latencias.

Llamó la atención que el efecto de la estimulación hipotalámica sobre las neuronas bulbares fuera predominantemente inhibitoria y la duración de la inhibición corresponde con el desarrollo del PP en el BO. Aun necesitamos ahondar el estudio a éste particular, pues nos queda por determinar porqué las neuronas que respondieron a estímulos únicos la latencia fue del orden de los 20 ms y hemos reportado con el estudio de los PP que el primer componente negativo tiene de

latencia 2.1 ms. La latencia que nosotros encontramos corresponde con la latencia al inicio del componente lento negativo (N3). El hecho que halla una suspensión de la descarga durante el desarrollo del componente lento nos está indicando su carácter polisináptico (Pittman y cols. 1979).

Las proyecciones al BO son bilaterales y éste dato lo confirmamos al hacer la sección de las comisuras, al marcar neuronas a los NHL contralaterales y al marcarse axones que cruzan al otro lado a nivel de la comisura supraquiasmática.

El sistema que hemos invocado ser el responsable de proyecciones a la vía olfatoria es el HPM de los siguientes datos: a) su sección o lesión electrolítica a niveles caudales atenúa el PP en CPP y BO homolateral y a niveles tan rostrales como la región preóptica hacen desaparecer por completo el PP en la CPP y en el BO, los datos de atenuación los explicamos por la dificultad para seccionar o lesionar el HPM dado su carácter difuso y no circunscrito y un haz compacto como el fórnix o la comisura anterior.

Su depleción con 6-OHDA anula fundamentalmente los PP en el BO, TO y CPP y éste efecto se observa desde unas pocas hs. para abo-
rirse por completo al cabo de 2-3 días después de su administración, sin embargo, fenómenos de sensibilidad están presentes, estamos supo-
niendo por lo tanto que el componente catecolaminérgico del HPM al-
nza al BO dados los resultados con 6-OHDA; sin embargo no podemos descartar la presencia de otros tipos de fibras, como por ejemplo sero

toninérgicos, éste resultado se apoya en el dato morfológico que los núcleos del ra^{fé} fueron marcados con la PR cuando se administró en el BO. Otro hecho interesante es que el componente dopaminérgico del HPM alcanza al TO dada la mayor sensibilidad de los PP en el TO a la 6-OHDA, y es éste él que quizá proyecte al BO y ser el responsable de los componentes lentos del PP. Existe además una vía directa al TO y a la CPP. El TO lo encontramos actuando como una vía final común. En trabajos previos se ha demostrado que el TO es inervado por el LC, el número de neuronas marcadas en las porciones diencefálicas o pontomesencefálicas es mayor cuando la PR se administra en el TO que cuando se hace en el BO. El LC es un núcleo con altas concentraciones de NE, por lo tanto resulta sumamente interesante estudiar el arreglo sináptico que debe existir en el TO, por un lado recibiendo fibras dopaminérgicas probablemente de los núcleos hipotalámicos, fibras noradrenérgicas del LC. Se sabe que el TO tiene altas concentraciones de dopamina y una buena dotación de GABA. La estimulación de los núcleos hipotalámicos actúa incrementando la actividad de las neuronas al TO, en cambio el efecto de la estimulación del LC es fundamentalmente inhibitorio. Aun no hemos determinado la latencia del efecto, pero será un dato sumamente interesante el tener ésta información, además del conocer la naturaleza de las relaciones que guardan entre sí los diversos elementos y tipos de neuronas que componen al TO, así como el establecer la naturaleza, campos terminales y conexiones de los diversos tipos de fibras centrífugas que lle

gan al TO; analizar por ejemplo con autorradiografía los campos terminales de fibras provenientes por ejemplo del LC y de los núcleos hipotalámicos o de la formación reticular mesencefálica, estudiar además, las relaciones y desarrollos temporales que guardan entre si los PP que se registran en el TO. Su conocimientos ayudaría a explicar la manera en la cual se lleva a cabo la modulación de la información olfatoria. El TO en su caracter modulador de la actividad del BO man tiene un sistema de recurrencia con él y es a su vez modulado por in formación proveniente de otras áreas como los núcleos hipotalámicos.

El presente trabajo es un estudio de las influencias que los núcleos hipotalámicos ejercen sobre la vía olfatoria. La presencia de éste tipo de interconexiones entre el hipotálamo y el sistema olfatorio deberá jugar un papel importante en la modulación que el hipotálamo lleva a cabo en las conductas en las cuales el sistema olfatorio también participa.

Bibliografía

1. - Adey, W.R., Livingston, R.B. and Segundo, J.P.: Cortical influences on intrinsic Brain Stem Conduction in cat and monkey. *J. Neurophysiol.* 20: 1-16, 1957.
2. - Adey, W.R. An experimental study of the central olfactory connexions in a marsupial (*Trichosurus vulpecula*) *Brain* 76: 311-330, 1953
3. - Adrian, E.D. Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *J. Physiol.* 100: 459-473, 1942.
4. - Adrian, E.D. The electrical activity of the mammalian olfactory bulb. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 2: 377-388, 1950.
5. - Aguilar-Baturoni, H., R. Guevara-Aguilar, H. Aréchiga and C. Alcocer-Cuarón. Hypothalamic influences on the electrical activity of the olfactory pathway. *Brain Res. Bull.* 1: 263-272, 1976.
6. - Alcocer-Cuarón, C. H. Aréchiga. La regulación centrífuga de los receptores sensoriales. *Gac. Med. Méx.* 98: 379-392, 1968.
7. - Allison, A.C. and R.T.T. Warwick. Quantitative observations on the olfactory supletons of the rabbit. *Brain* 72: 186-197, 1949.
8. - Allison, A.C. The structure of the olfactory bulb and its relationship to the olfactory pathway in the rabbit and the rat. *J. Comp. Neurol.* 98: 309-353, 1953.
9. - Almli, C.R. and C.S. Weiss. Drinking behavior: Effect of lateral preoptic and lateral hypothalamic destruction. *Physiol. and Behavior* 13: 527-538, 1974.
10. - Ambach, B. and M. Palkovits. The blood supply of the hypothalamus in the rat. En *Handbook of the hypothalamus, Vol. 1 Anatomy of the hypothalamus* Morgane, P.J. and J. Pankseep (Eds.), Marcel Dekker, N.Y. 1979 p. 267-377.
11. - Andres, K.H. Der feinbau des bulbur olfactorius der Ratte unter besonderes Beruck sich tigung der Synaptischen Verbindungen. *Z. Zull forsch* 65: 530-561, 1965.
12. - Andres, K.H. Anatomy and ultrastructure of the olfactory bulb in fish, amphibia, reptils, birds and mammalr. En *Ciba Found. Symp. Taste and Smell in Vertebrats.* Ed por: Wolsten holme, G.E. W and Knight, J. Churchill, London pp 177-194, 1970.

- 13.- Arduini, A. and G. Moruzzi. Sensory and thalamic synchronization in the olfactory bulb. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 5: 235-242, 1953.
- 14.- Aréchiga, H. and C. Alcocer-Cuarón. Adrenergic effects on electroolfatogram. *Exp. Med. and Surg.* 27: 384-394, 1970.
- 15.- Bailey, P. and F. Bremer. Experimental diabetes insipidus and genital atrophy. *Endocrinology* 5: 761-762, 1921.
- 16.- Ban, T. Fiber connections in the hypothalamus and some autonomic functions. *Pharmacol. Bioch. and Behavior*, 3 Suppl. 1 3-13, 1975.
- 17.- Barracloagh, C.A. and B.A. Cross. Unit activity in the hypothalamus of cyclic female rat. Effect of genital stimuli and progesterone. *J. Endocrinol.* 26: 339-359, 1963.
- 18.- Ban, T. and K. Zyo. Experimental studies on the fiber connections of the rhinencephalon I. albino rat. *Med. J. Osaka Univ.* 12: 385-424, 1962.
- 19.- Bard, P. A. diencephalic mechanism for the expressions of rage with special reference to the sympathetic nervous system. *Am. J. Physiol.* 84: 490-515, 1928.
- 20.- Bartholini, G., J.G. Richards. and A. Pletscher. Dissociation between biochemical and ultrastructural effects of 6-hydroxidopamine in rat brain. *Experientia* 26: 142-144, 1970.
- 21.- Baumgarten, R. von M. Mancia and J.D. Green. Recurrent inhibition in the olfactory bulb II. Effects of antidromic stimulation of commissural fibers. *J. Neurophysiol.* 25: 489-500, 1962a.
- 22.- Baumgarten, R. F.E. Von Bloom, A.P. Oliver and G.C. Salmoiraghi. Response of individual olfactory nerve cells to microelectrophoretically administered chemical substances. *Pflügers arch. ges. Physiol.* 277: 125-140, 1963.
- 23.- Baumgarten, R. von J.D. Green and M. Mancia. Slow waves in the olfactory bulb and their relation to unitary discharge. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 14: 621-634, 1962b.
- 24.- Baxter, C.E. The nature of γ -aminobutyric acid. In: Handbook of Neurochemistry III. Plenum Press, New York, 1970 Cap. IX. pp. 289-353.

- 25.- Beattie, J. Functional aspects of the hypothalamus. In the Hypothalamus, Ed. por: W.L. Le Gros Claric. J. Beattie, G. Riddoch. and N.M. Dott. Oliver and Boyd, Edinburgh, pp 69-100, 1938.
- 26.- Beidler, L.M. Mechanisms of gustatory and olfactory receptor stimulation. En W.A. Rosenblith (Ed.) Sensory Communication. Willey and MIT Press, New York, 1961 Cap. VIII. pp 143-157.
- 27.- Bull, L.J., L.L. Iversen and N.J. Uretsky. Time course of the effects of 6-OHDA (6-hydroxidopamine) on catecholamine-containing neuron in rat hypothalamus and striatum. Brit. J. Pharmacol. 40: 790-799, 1970.
- 28.- Bernards, L.L. and L.A. Frohman. Effects of lesion size in the ventromedial nucleus of the hypothalamus on growth hormone and insulin levels in weanling rats. Neuroendocrinol. 6: 319-328, 1970.
- 29.- Bernards, L.L. and L.A. Frohman. Plasma growth hormone responses to electrical stimulation of the hypothalamus in the rat. Neuroendocrinol. 7: 193-201, 1971.
- 30.- Bhatnagar, K.P. Olfactory receptor-glomerular ratio versus olfactory acuity in mammals. En: Olfaction and taste Vol. VI. Ed. por Le Magnen J. and MacLeod. P. Information Retrieval Ltd. London 1977.
- 31.- Blanes, T. Sobre algunos puntos dudosos de la estructura del bulbo olfatorio. Rev. Trimestral. Microgr. 3: 99-127, 1898.
- 32.- Blank, D.L. and M.J. Wayner. Lateral preoptic single unit activity: Effects of various solutions. Physiol. and Behavior 15: 723-730, 1975.
- 33.- Bloom, F.E. E. Costa. and G.C. Salmoirachi. Analysis of individual rabbit olfactory bulb neuron responses to the microelectrophoresis of acetylcholine norepinephrine and serotonin synergists and antagonist. J. Pharmacol. Exp. Ther. 146: 16-23, 1964.
- 34.- Bodian, D. Studies on the diencephalon of the virginia opossum. II The fiber connections in normal and experimental material. J. Comp. Neurol. 72: 207-297, 1940.

35. - Bobilier, P., S. Seguin, F. Petitjean, D. Salvart, M. Touret and J. Jouvot. The rhape nuclei of the cat brain stem. A topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. *Brain Res.* 113: 449-486, 1976.
36. - Brazier, M.A.B. The electrical activity of the nervous system. Mac Millan, New York, p. 273, 1960.
37. - Brenells, A.B. Spontaneous and neurally evoked release of labelled noradrenaline from rabbit olfactory bulb in vivo. *J. Physiol.* 240: 279-293, 1974.
38. - Bressler, S.L. and W.J. Freeman. Frequency analysis of olfactory system EEG in cat, rabbit and rat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 50: 19-24, 1980.
39. - Broadwell, R.D. Olfactory relationships of the telencephalon and diencephalon in the rabbit II. An autoradiographic and horseradish peroxidase study of the efferent connections of the anterior olfactory nucleus. *J. Comp. Neurol.* 164: 389-410, 1974.
40. - Broadwell, R.D. and D.M. Jacobowitz. Olfactory relationship of the telencephalon and diencephalon in the rabbit. III. The ipsilateral centrifugal fibers to the olfactory bulbar and retro-bulbar formations. *J. Comp. Neurol.* 170: 321-346, 1976.
41. - Brobeck, J.R., J. Tepperman and C.N.H. Long. Experimental hypothalamic hyperphagia in the albino rat. *Yale J. Biol. Med.* 15: 831-853, 1943.
42. - Brooks, C. Mc C., R.A. Lockwood and M.L. Wiggins. A study of the effect to the hypothalamic lesions on the eating habits of the albino rat. *Am. J. Physiol.* 147: 735-741, 1946.
43. - Browstein, M.J., J.M. Saavedra, M. Palkovits and J. Axelrod. Histamine content of hypothalamic nuclei of the rat. *Brain Res.* 77: 151-156, 1974.
44. - Bullock, T.H. Integration at the neuronal level. En: W.H. Freeman (Ed.), *Introduction to Nervous System*. W.H. Freeman and Co., San Francisco, 1977, Cap. VI, pp. 203-240.
45. - Callens, M. Peripheral and central regulation mechanisms of the excitability in the olfactory system. Thesis J. Colle (Ed). Arsacia, S.A. Belgium, 1967, p. 132.
46. - Camus, J. and G. Roussy. Hypophysectomie et polyurie expérimentals. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 75: 4-3-486, 1913.

- 47.- Cannon, W.B. Bodely changes in Pain, Hunger. Fear and Rage. Appleton, N.Y. 1915
- 48.- Cannon, W.B. La Sabiduría del Cuerpo. Ed. Séneca, México, 1941, p. 373.
- 49.- Cartas-Heredia, L., R. Guevara-Aguilar and H.U. Aguilar-Baturoni. Oestrogenic influences on the electrical activity of the olfactory pathway. Brain Res. Bull. 3: 623-630, 1978.
- 50.- Catarelli, M., E. Vernet-Maury and J. Chanel. Influence de différences odeurs biologiques sur le comportement émotif du rat dans un espace vide d'informations. C.R. Acad. Sci. Paris, 278: 2653-2656, 1974.
- 51.- Catarelli, M., E. Vernet-Maury and J. Chanel. Modulation de l'activité du bulbe olfactif en fonction de la signification des odeurs chez le rat. Physiol. Behav. 19: 381-387, 1977.
- 52.- Cavaggoni, A., G. Giannello and H.G. Santibáñez. Effects of repetitive photic stimulation on responses evoked in the lateral geniculated body and the visual cortex. Arch. Ital. Biol. 97: 266-275, 1959.
- 53.- Conrad, L.C.A., C.M. Leonard and D.W. Pfaff. Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat. An autoradio graphic and degeneration study. J. Comp. Neurol. 156: 179-206, 1974.
- 54.- Conrad, L.C.A. and D.W. Pfaff. Efferents from medial basal forebrain and hypothalamus in the rat. II An Autoradiographic study of the anterior hypothalamus. J. Comp. Neurol. 169: 221-262, 1976.
- 55.- Cottle, M.K.W., and A. Silver. Histochemical demonstration of acetylcholinesterase in the hypothalamus of the female guinea-pig. Z. Zillforsh. 103: 570-588, 1970.
- 56.- Cowan, W.M., R.W. Guillery and T.P.S. Powell. The origin of the mamillary peduncle and other hypothalamic connections from the mid brain. J. Anat. 98: 345-363, 1964.
- 57.- Cragg, B.G. Olfactory and other afferent connections of the hippocampus in the rabbit, rat and cat. Exptl. Neurol. 3: 588-600, 1961.
- 58.- Cragg, B.G. Centrifugal fibers to the retina and olfactory bulb and composition of the supraoptic sommissure in the rabbit. Exptl. Neurol. 5: 406-427, 1962.

59. - Crosby E.C. The forebrain of Alligator Mississipiensis. J. Comp. Neurol. 27: 325-402, 1917.
60. - Curtis, D.R. and G.A.R. Johnston. Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. Ergeb. Physiol. 69: 97-188, 1974.
61. - Cushing, H. Peptic ulcers and the interbrain. Surg. Gynecol Obstet. 55: 1-34, 1932.
62. - Chang, H.T. The evoked potentials. En Handbook of physiology Set 1 Neurophysiology. Amer. Physiol. Soc. Ed. por J. Field. y cols. Washington, D.C. 1: 299-313, 1959.
63. - Chaput, M. and A. Holley. Olfactory bulb responsiveness to food odour during stomach distension in the rat. Chemical Senses and Flavor 2: 189-201, 1976.
64. - Chase, T.N. and K.J. Kopin. Stimulus induced release of substances from olfactory bulb using the push-pull cannula. Nature 217: 466, 1968.
65. - Dafny, N. and S. Feldman. Unit responses and convergence of sensory stimuli in the hypothalamus. Brain Res. 17: 243-257, 1970.
66. - Dahlstrom, A., K. Fuxe, L. Olsson and U. Ungersted. On the distribution and possible function of monoamine nerve terminals in the olfactory bulb of the rabbit. Life Sci. 4: 2071-2074, 1965.
67. - Davis, B.J., Macrides, F., Youngs, W.M., Schneider, S.P. and Roseni, D.L. Efferent and centrifugal afferents of the main and accessory olfactory bulbs in the hamster. Brain Res. Bull. 3: 59-72, 1978.
68. - de Olmos, J.S., H. Hardy, and L. Heimer. - The afferent connections of the main and accessory olfactory bulb formations in the rat. J. Comp. Neurol. 181: 213-244, 1978.
69. - Dennis, B.J. and D.I.B. Kerr. An evoked potential study of centripetal and centrifugal connections of the olfactory bulb in the cat. Brain Res. 11: 373-396, 1968.
70. - Dennis, B.J. and D.I.B. Kerr. Olfactory bulb connections with basal rhinencephalon in the ferret: an evoked potential and neuro-anatomical study. J. Comp. Neurol. 159: 129-148, 1975.
71. - Dennis, B.J. and D.I.B. Kerr. Origins of olfactory bulb centrifugal fibers in the rat. Brain Res. 110: 593-600, 1976.

72. - Divac I. Magnocellular nuclei of the basal forebrain project to neocortex, brain stem, and olfactory bulb review of some functional correlates. *Brain. Res.* 93: 385-398, 1975.
73. - Edinger, L. (1893). Citado por P. Morgane Historical and Modern Concepts of Hypothalamic Organization and Function. En *Handbook of hypothalamus Vol. 1* pág. 1-57 Ed. por P. Morgane and J. Pankseep Marcel and Dekker Inc. N. Y. 1979.
74. - Edinger, L. (1896) Citado por Morgane P. Historical and Modern Concepts of Hypothalamic Organization and Function En: *Handbook of hypothalamus Vol. 1* pág. 1-57 Ed. P. Morgane and J. Pankseep. Marcel Dekker, N. Y. 1979.
75. - Enna, S.J., M.J. Kuhar and S.H. Snyder. Regional distribution of postsynaptic receptor binding for gamma-aminobutyric and (GABA) in monkey brain. *Brain. Res.* 93: 168-174, 1975.
76. - Epstein, A. N. and P. Teitelbaum . Specific loss of hypoglycemic control of feeding in recovered lateral rats. *Am. J. Physiol.* 213: 1159-1167, 1967.
77. - Fallon, J.H. and R.Y. Moore. Catecholamine innervations of the basal forebrain. III olfactory bulb, anterior olfactory nuclei, olfactory tubercle and pyriform cortex. *J. Comp. Neurol.* 180: 533-544, 1978.
78. - Faure, J. and D. Vincent. Bulbe olfactif chez le lapin au cours de la veille et du sommeil. *C. R. Soc. Biol.* 158: 515-519, 1964.
79. - Felix, D. and H. McLennan. The effect of bicuculline on the inhibition of mitral cells of the olfactory bulb. *Brain Res.* 25: 661-664, 1971.
80. - Fernández-Guardiola, A., E. Roldan, L. Fanjul and C. Castells. Role of the pupillary mechanism in the process of habituation of the visual pathways. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 13: 564-576, 1961.
81. - Field, P.M. A quantitative ultrastructural analysis of the distribution of amygdaloid fibers in the preoptic area and ventromedial hypothalamic nucleus. *Ex.p. Brain Res.* 14: 527-538, 1972.
82. - Fiorindo, R., G. Justo, M. Motta, I. Simonovic and L. Martini. Acetylcholine and the secretion of pituitary gonadotropins. In *hypothalamic hormones*. M. Motta, P.G. Crosignani and L. Martini (Eds) Academic Press, New York, pp. 195-204.

83. - Floody, O.R. and D.W. Pfaff. Steroid hormones and aggressive behavior: Approaches to the study of hormone-sensitive brain mechanisms for behavior. En: Aggression. Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis. Vol. 52 Ed. S.H. Frazier, Williams and Wilkins, Baltimore pp. 149-185, 1974.
84. - Fröhlich, A. (1901) Citado por P. Morgane Historical and Modern Concepts of Hypothalamic Organization and Function. En Handbook of hypothalamus Vol. 1 1-57 Ed. por: P. Morgane and J. Pankseep Marcel and Dekker, Inc. N.Y. 1979.
85. - Frohman, L.A. and L.O. Bernardis, Growth hormone and insulin levels in weanling rats with ventromedial hypothalamic lesions. Endocrinol 82: 1125-1132, 1968.
86. - Frohman, L.A. and L.L. Bernardis. Effects of hypothalamic stimulation on plasma glucose, insulin and glucagon levels. Am. J. Physiol 221: 1596-1603, 1971.
87. - Frohman, L.A., L.L. Bernardis, and M. Stachura. Factors modifying plasma insulin and glucose responses to ventromedial hypothalamic stimulation Metabol. 23: 1047-1056, 1974.
88. - Fulton, J.F. Introduction: Historial résumé. En Hypothalamus and Central levels of Autonomic Functions. Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis. 20, XIII-XXX, 1940.
89. - Fulton, J.F. The hypothalamus and autonomic nervous system. En: Physiology of the Nervous System. (3a. ed) Oxford. Univ. Press. N.Y. pp 236-265, 1949.
90. - Fuxe, K. Evidence for the existense of monoamine neurons in the central nervous system. IV Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. Acta Physiol. Scand. 64, Suppl. 247: 37-84, 1965.
91. - Fuxe, K., B. Hamburger and T. Hokfelt. Distribution of noradrenaline nerve terminals in cortical areas of the rat. Brain Res. 8: 125-131, 1968.
92. - Ganong W.F. The role of catecholamines and acetylcholine in the regulation of endocrine functions. Life Sci, 15: 1401-1414, 1974.
93. - Ganser, S.J.M. (1882) Citado por P. Morgane. Historical and modern concepts of hypothalamic organization and functions. En Handbook of hypothalamus Vol. 1 pág. 1-57. Ed. por P. Morgane and J. Pankseep: Marcel Dekker Inc. N.Y. 1979.
94. - Gerard, R.W. and J.Z. Young. Electrical activity of the central nervous system of the frag. Proc. Roy. Soc. London. V 122: 343-352, 1937.

95. - Gerebtzoff, M.A. Cholinesterases. Pergamon Press, New York, 1959, p. 346.
96. - Gerstein, G.L. and N.Y. Kiang. An approach to the quantitative analysis of electrophysiological data from single neurons. Biophysic. J. 1: 15-28, 1960.
97. - Gervais, R. Unilateral lesions of the olfactory tubercle modifying general arousal effects in the rat olfactory bulb. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 46: 665-674, 1979.
98. - Giachetti, I., P. MacLeod and J. LeMagen. Controle centrifuge des afférences olfactives en fonction des états de faim et de satiété chez le rat. C.R. Soc. Biol. 164: 841-846, 1970.
99. - Godfrey, D.A., C.D. Ross, A.D. Herrman and F.M. Matschinsky. Distribution and derivation of cholinergic elements in the rat olfactory bulb. Neuroscience 5: 273-29, 1980.
100. - Goldman, J.K., L.L. Bernardis and L.A. Frohman. Food intake in hypothalamic obesity. Am. J. Physiol. 227 : 88-91, 1974.
101. - Graham, L.T. Jr. Distribution of glutamic acid decarboxylase activity and GABA content in the olfactory bulb. Life Sci 12: 443-447, 1973.
102. - Granit, R., and B.R. Kaada. Influence of stimulation of central nervous structures of muscle spindles in cat. Acta Physiol. Scand. 27, 130-160, 1952.
103. - Gray, E.G. Electron microscopy of excitatory and inhibitory synapses. A Brief review in K. Akert and P.G. Waser. Progress in Brain Res. 31: 141-155, 1969 (Elsevier Amsterdam).
104. - Guevara-Aguilar, R., H. Aguilar-Baturoni, H. Aréchiga and C. Alcocer-Cuarón. Efferent evoked responses in the olfactory pathway of the cat. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 34: 23-32, 1973.
105. - Guevara-Aguilar, R. and H.U. Aguilar-Baturoni. Characterization of evoked potentials in the olfactory bulb by hypothalamic stimulation XXVI International Congress of Physiological Sciences, 1974.
106. - Guevara-Aguilar, R. y Hu. Aguilar-Baturoni. Caracterización de los potenciales provocados en el BO por estimulación hipotalámica. Memorias XVII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Ixtapa de la Sal, México 1974.
107. - Guevara-Aguilar, R, A. Nuño and H.U. Aguilar-Baturoni. Characteristics of the hypothalamic projections of the olfactory system. Neurosciences Abstracts 2: 223 pp 156, 1976.

108. - Guevara-Aguilar, R. and H. Aguilar-Baturoni. Olfactory pathway evoked potentials in response to hypothalamic stimulation. *Brain Res. Bull.* 3: 467-474, 1978.
109. - Guevara-Aguilar, R., L.P. Solano-Flores and H.U. Aguilar-Baturoni. Characterization of possible neuronal circuits in the olfactory system by electrophysiological and histological methods. *Neurosciences Abstracts* 5: 910, 1979.
110. - Guevara-Aguilar, R., L.P. Solano-Flores and H.U. Aguilar-Baturoni. Electrophysiological and morphological evidences of locus coeruleus projection to the olfactory system. XXVIII International Congress of Physiological Sciences, Budapest, Hungary, 1980, p. 451.
111. - Guevara-Aguilar, R., M. Nájjar-Joa y C. Alcocer-Cuarón. Mecanismos de modulación de la vía olfatoria *Bol. Inst. Est. Med.* 31 (5-6), 297-313, 1981.
112. - Guevara-Aguilar, R., O.A. Albarrán-Donatti, L.P. Solano-Flores and H.U. Aguilar-Baturoni. Differential projection from locus coeruleus to olfactory bulb and olfactory tubercle. An HRP study *Brain Res. Bull.* 8: (6), 1982.
113. - Guillery, R.W. Degenerations in the hypothalamic connections of the albino rat. *J. Anat. (London)* 91: 91-114, 1957.
114. - Gurdjian, F.S. The diencephalon of the albino rat. *J. Comp. Neurol.* 43: 1-114, 1927.
115. - Guzmán, F.C., M. Alcaraz and T. Harmony. Role of the intrinsic muscles in the process of acoustic habituation. *Bol. Inst. Estud. Méd. Biol. (Méx)* 18: 135-149, 1960.
116. - Hass, H.L. Histamine: Action on single hypothalamic neurones. *Brain Res.* 76, 363-366, 1974.
117. - Hass, H.L. and V.M. Bucher. Histamine H₂ receptors on single central neurones. *Nature* 255: 634-635, 1975.
118. - Habesly, L.B. and J.L. Price. Association and commissural fiber system of the olfactory cortex of the rat. I. Systems originating in the piriform cortex and adjacent areas. *J. Comp. Neurol.* 178: 711-740, 1978.
119. - Hagamen, T.C, H.P. Greely, Hagamen, W.D. and A.G. Reeves. Behavioral asymmetries following olfactory tubercle lesions in cats *Brain Evol.* 14: 241-250, 1977.

120. - Halász, N.A., Ljungdahl, T, Hökfelt, O. Johansson, M. Goldstein, D. Park and P. Biberfeld. Transmitter histochemistry of the rat olfactory bulb I. immuno histochemical localization of monoamine synthesizing enzymes support for intrabulbar, periglomerular dopamine neurons. *Brain Res.* 126: 455-474, 1977.
121. - Hales, C.N. and G.C. Kennedy. Plasma glucose, non-esterified fatty acids and insulin concentrations in hypothalamic-hyperphagic rats. *Biochem. J.* 90: 620-624, 1964.
122. - Hamilton, L.W. Basic Limbic system anatomy of the rat. Plenum Press. N.Y. 1976 150p.
123. - Hara, T.J. Electrophysiological studies of the olfactory system of the goldfish. *Carassius auratus*. III Effects of sex hormones on olfactory activity. *Comp. Bioch. Physiol.* 22: 209-225, 1967.
124. - Hartline, H.K., H.G. Wagner and F. Ratcliff. Inhibition of the eye of limulus. *J. Gen. Physiol.* 39: 651, 1956.
125. - Hedreen, J.C. and S. McGrath. Observations on labeling of neuronal all bodies, axons and terminals after injection of horse-radish peroxidase into rat brain. *J. Comp. Neurol.* 176: 225-246, 1977.
126. - Hedreen, J. Terminal degeneration demonstrated by the Fink-Heimer method following lateral ventricular injection of 6-hydroxydopamine. *Brain Res. Bull.* 5: 425-436, 1980.
127. - Heimer, L. Synaptic distribution of centripetal and centrifugal nerve fibers in the olfactory systems of the rat. An experimental anatomical study. *J. Anat.* 103: 413-432, 1968.
128. - Heimer, L. Pathways in the brain. *Scien. Am.* 225: 48-60, 1971.
129. - Heimer, L. The olfactory connections of the diencephalon in the rat. *Brain Behav. Evol.* 6: 484-523, 1972.
130. - Heimer, L. Olfactory projections to the diencephalon. En *Anatomical Neuroendocrinology*, W.E. Stumpy and L.D. Grant (Eds) Karger, Basel pp. 30-39, 1975.
131. - Hernández-Peón, R. Central mechanisms controlling conduction along central sensory pathways. *Acta Neurol. Latinoam.* 1: 256-264, 1955.
132. - Hernández-Peón, R. C. Guzmán Flores, M. Alcaráz and R. Fernández-Guardiola. Habituation in the visual pathway. *Acta Neurol. Latinoam.* 4: 121-129, 1958.

133. - Hernández-Peón, R. Centrifugal control inflow to the brain and sensory perception. *Acta Neurol. Latinoam.* 5: 279-298, 1959.
134. - Hernández-Peón, R., A. Lavin, C. Alcocer-Cuarón. and J.P. Marcelin. Electrical activity fo the olfactory bulb during wakefulness and slepp. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 12: 41-58, 1960 a.
135. - Hernández-Peón, R. Neurophysiological correlations of the habituation and other manifestations of plastic inhibition. *Electronnceph. clín. Neurophysiol. Suppl.* 13: 101-114, 1960b.
136. - Hernández-Peón, R. Reticular mechanisms of sensory control. En: W.A. Rosenblith (Ed), Sensory Communication. Willey and MIT Press, New York, 1961, Cap. XXVI, pp. 497-520.
137. - Herrick, C.J. Contribution to the morphology of the brain of bony fisher. II. *J. Comp. Neurol.* 2: 21-72, 1892.
138. - Hess, W.R. The anatomic nervous system. *Lancet.* 1199-1201, 1259-1261, 1932.
139. - Hess, W.R. The control of the autonomic nervous system by the hypothalamus. *Lancet* 627-630, 1951.
140. - Hess, W.R. Diencephalon autonomic and extrapyramidal functions. Grune and Stalton New York, 79pp 1954.
141. - Hess, W.R. Hypothalamus and Thalamus. George Thieme. Stuttgart. 70 pp, 1956.
142. - Hetherington, A.W. and S.W. Ranson. Effect of early hypophysectomy on hypothalamic obesity. *Endocrinol.* 31: 30-34, 1942 a.
143. - Hethrington, A.W. and S.W. Ranson. The relation of various hypothalamic lesions to adiposity in the rat. *J. Comp. Neurol.* 76: 475-499, 1942b.
144. - Himsworth, R.L. The location of the chemoreceptor controlling gastric acid secretion during hypoglycemia. *J. Physiol.* 206: 397-409, 1970.
145. - Hinds, J.W. Reciprocal and serial dendrodendritic synapsis in the glomerular layer of the rat olfactory bulb. *Brain Res.* 17: 530-534, 1970.
146. - Hirata, Y. Some observation on the fine structure of the synapses in the olfactory bulb of the mouse. With particular reference to the a typical synaptic configurations *Arch. Histol. Okayam.* 24: 293-302, 1964.

147. - His, W. (1895). Citado por: Morgane P. Historical and Modern Concepts of hypothalamic organization and functions. En Handbook of Hypothalamus (Ed) P. Morgane and J. Pankseep Vol. I pág. 1-57 Marcel Dikker, Inc. N.Y. 1979.
148. - Hökfelt, T., K. Fuxe, M. Goldstein and O. Johansson. Immuno histochemical evidence for the existence of adrenaline nervous in the rat brain. *Brain Res.* 66: 235-251, 1974.
149. - Hökfelt, T., N. Halasz, A. Ljungdahl, O. Johansson, M. Goldstein and D. Park. Histochemical support for a dopaminergic mechanism in the dendrites of certain periglomerular cells in the rat olfactory bulb. *Neurosci. Lett.* 1: 85-90, 1975.
150. - Holley, A. and P. MacLeod. Transduction it codage der informations olfactives chez les vertébrés. *J. Physiol. (Paris)*, 73, 725-828, 1977.
151. - Hunt, G.C. and S.W. Kuffler. Further study of efferent small nerve fibers to mammalian muscle spindles. Multiple spindle innervation an activity during contraction. *J. Physiol.* 113: 283-297, 1951.
152. - Jacobowitz, D.M. and M. Palkovits. Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterasa neurons in the rat brain. I. Forebrain (Telencephalon diencephalon). *J. Comp. Neurol.* 157: 13-28, 1974.
153. - Johnston, J.B. The cell masses in the forebrain of the turtle. Cistudo Carolina. *J. Comp. Neurol.* 25: 393-468, 1915.
154. - Karplus, J.P. and A. Kréidl. Gehirn and sympathicus. II Ein sympathienszentrum imm zwischen hirn Pflüger Arch. Ges. *Physiol.* 135: 401-416, 1910.
155. - Kato, J. and H. Minagushi. Cholinergic and adrenergic mechanism in the female rat, hypothalamic with special reference to reproductive functions fluctuation in choline acetylase and monoamine oxydase activities. *Gunma Symp. Endocrinol.* 1:269-281, 1964.
156. - Kawamura, Y., Y. Kasahara and M. Funakoshi. A possible brain mechanism for rejection behavior to strong salt solutions *Physiol. and Behav.* 5: 67-74, 1970.
157. - Kerr, D.I.B. and K.E. Hagbarth. An investigation of olfactory centrifugal fiber system. *J. Neurophysiol.* 18: 362-374, 1955.
158. - Kerr, D.I.B. Properties of the olfactory system. *Aust. J. expl. Biol. Med. Sci.* 38: 29-36, 1960.
159. - Klüver, H. and P.C. Bucy. Preliminary analysis of functions of

the temporal lobe in Monkeys. Arch. Neurol. Psychiatry 42: 979-1000, 1939.

160. - Knox, G.V., C. Campbell and P. Lomax. The effects of acetylcholine and nicotine on unit activity in the hypothalamic thermoregulatory centers of the rat. Brain Res. 51: 215-223, 1973.
161. - Kobayashi, R.M., M. Palkovits, I.J. Kopin and D.M. Jacobowitz. Biochemical mapping of noradrenergic nervous arising from the rat locus coeruleus. Brain. Res. 77: 269-279, 1974.
162. - Kölliker, A. (1896). Citado por Morgane P. Historical and Modern Concepts of hypothalamic organization and function. En Handbook of Hypothalamus Vol. 1 Ed. P. Morgane and J. Pankseep. pág. 1-57, 1979. Markel Dekker. Inc. N.Y.
163. - Krieg, W.J.S. The hypothalamus of the albino rat. J. Comp. Neur. 55: 19-89, 1932.
164. - Kristensson, K. and Y. Olsson. Retrograde axonal transport of protein. Brain Res. 29: 363-365, 1971.
165. - Landis, D.M.D., T.S. Reese and E. Raviola. Differences in membrane structure between excitatory and inhibitory components of the reciprocal synapse in the olfactory bulb. J. Comp. Neurol. 155: 67-92, 1974.
166. - La Vail, J.H. and H.M. La Vail. Retrograde axonal transport in the central nervous system. Science, 176: 1416-1417, 1972.
167. - Lavin, A. C. Alcocér-Cuarón and R. Hernández-Peón. Centrifugal arousal in the olfactory bulb. Science 129: 332-333, 1959.
168. - Le Gros Clark, W.E. and M. Meyer. The terminal connexions of the olfactory tract in the rabbit. Brain. 70: 304-328, 1947.
169. - Lichtensteiger, W. Uptake of norepinephrine in periglomerular cells of the olfactory bulb of the mouse. Nature 210: 955-956, 1966.
170. - Lincoln, W.W. and B.A. Cross. Effect of oestrogen on the responsiveness of neurones in the hypothalamus, septum and preoptic area of rat with light induced persistent oestrus. J. Endocrinol. 37: 191-203, 1967.
171. - Lincoln, D.W. Response of hypothalamic unit to stimulation of the vaginal cervix. Specific versus non-specific effects. J. Endocrinol. 43: 683-684, 1969.

- 72.- Lindvall, O. and A. Björklund. The organization of the ascending catecholamine neuron system in the rat brain as revealed by the glyoxilic acid fluorescence method *Acta Physiol. Scand.* 412 (Suppl) 1-48 1974a.
- 73.- Lindvall, O. and A. Björklund. The glyoxilic acid fluorescence histochemical method: A detailed account of the methodology for the visualization of central catecholamine neurons. *Histochemistry* 39: 97-127, 1974 b.
- 74.- Livingston, R.B. Central control of receptors and sensory transmission systems. In: J. Field and cols. (Eds.) *Handbook of Physiology*. The Amer. Physiol. Soc., 1959, Sec. 1 Vol. 1, Cap. XXXI, pp. 741-760.
- 75.- Lohman, A.H.M. The anterior olfactory lobe of the guinea pig. A descriptive and experimental anatomical study. *Acta Anat. Suppl.* 49, 53: 1-109, 1963.
- 76.- Lohman, A.H.M. and H.J. Lammerr. On the connections of the olfactory bulb and the anterior olfactory nucleus in some mammals. An experimental anatomical study. *The Rhinencephalon and Related Structures*. Progress in Brain Res. Vol. 3 Amsterdam. Elsevier. 149-162, 1963.
- 77.- Lohman, A.M.H. and H.J. Lammers. On the structure and fibre connections of the olfactory centers in mammals, *Prog. Brain Res.* 23: 65-82, 1967.
- 78.- Lohman, A.M.H. and G.M. Mentik. The lateral olfactory tracts, the anterior commissure and the cells of the olfactory bulb. *Brain Res.* 12 : 396-413, 1969.
- 79.- Lowenstein, W.R. Modulation of cutaneous mechano receptors by sympathetic stimulation. *J. Physiol.* 132: 40-60, 1956.
- 80.- Lundberg, P.O. Cortico-hypothalamic connections in the rabbit. An experimental neuroanatomical study. *Acta Physiol. Scand.* 49 (Suppl 171) 1-84, 1960.
- 81.- Maeda, I., C. Pin, D. Salvert. M. Ligier and M. Jouvét. Les neurones contenant des catécholanines du tegmentum pontique et leurs voies de projection chez le chat. *Brain Res.* 57: 119-152, 1973.
- 82.- Makara, G.B. and L. Hadacs. Rostral projections from the hypothalamic arcuate nucleus. *Brain Res.* 84: 23-29, 1975.

- 194.- Meisami, E. and F. Shafa. A quantitative study fo the effects of early unilateral olfactory deprivation on the number and distribution of mitral and tufted cells and of glomeruli in the rat olfactory bulb. Brain Res. 221: 81-107, 1981.
- 195.- Meyer, M. and A.C. Allison. An experimental investigation of the connexions of the olfactory tracts in the monkey. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 12: 274-286, 1949.
- 196.- Millhouse, O.E. A golgi study of the descending medial forebrain bundle. Brain Res. 15: 341-363, 1969.
- 197.- Millhouse, O.E. The organization of the ventromedial hypothalamic nucleus. Brain Res. 55: 71-87, 1973.
- 198.- Millhouse, O.E. Certain ventromedial hypothalamic afferents. Brain Res. 55: 89-105, 1973.
- 199.- Mohr. (1840). Citado por P. Morgane Historical and Modern Concept of hypothalamic organization and function. En Handbook of Hypothalamus. Vol. pág. 1-57 Ed. por P. Morgane and J. Pankseep Marcel and Dekker Inc. N.Y. 1979.
- 200.- Moore, R.Y. The catecholamine innervation of the basal forebrain I. The septal area. J. Comp. Neurol. 177: 665-684, 1978.
- 201.- Morin, F. An experimental study of hypothalamic connections in the guinea pig. J. Comp. Neurol. 92: 193-213, 1950.
- 202.- Morishita, H., M. Kawamoto, Y. Masuda, F. Higuchi, M. Tormioka, N. Nagamachi, H. Mitani, O. Ozasa and H. Adachi. Quantitative histological changes in the hypothalamic nuclei in the prepuberal, puberal and postpuberal female rat. Brain Res. 76: 41-47, 1974.
- 203.- Murphy, J.T. and L.P. Renaud. Mechanisms of inhibition in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. J. Neurophysiol. 32: 85-102, 1969.
- 204.- Myers, R.D. and T.L. Yaksh. Control of body temperature in the unanaesthezied monkey by cholinergic and aminergic system in the hypothalamus. J. Physiol. 202, 483-500, 1969.
- 205.- Nakashima, M., K. Mori and S.F. Takagi. Centrifugal influences on the olfactory bulb activity in the rabbit. Brain Res. 154: 301-316, 1978.
- 206.- Naquet, R., H. Regis, M. Fisher-Williams and A. Fernández-Guardiola. Variations in the responses evoked by light along the specific pathways. Brain 83: 52-56, 1960.

- 207.- Nauta, W.J.H. Hippocampal projections and related neuronal pathways to the mid brain in the cat. *Brain* 81: 319-340, 1958.
- 208.- Nauta, W.J.H. and N. Haymaker. Hypothalamic nuclei and fiber connections. En: *The Hypothalamus*. W. Haymaker, E. Anderson and W.J.H. Nauta (Eds) Thomas Springfield. Illinois pp 136-209, 1969.
- 209.- Neidle, A. and J. Kander. Carnosine; an olfactory bulb peptide. *Brain Res.* 80: 359-364, 1974.
- 210.- Nicoll, R.A. Pharmacological evidence for GABA as the transmitter in granule cell inhibition in the olfactory bulb. *Brain Res.* 35: 137-149, 1971.
- 211.- Nieuwen huys, R. Comparative anatomy of olfactory centres and tracts *Progress Brain Res.* 23: 1-64, 1967.
- 212.- Nissl, F. (1913) Citado por P. Morgane. Historical and Modern Concepts of hypothalamic organization and function. *Handbook of Hypothalamus* Vol. 1 pág. 1-57 Ed. por P. Morgane and P. Morgane and J. Pankseep. Marcel Dekker. Inc. N.Y. 1979.
- 213.- Norgren, R. Taste pathways to the hypothalamus and amygdala. *J. Comp. Neurol.* 166: 17-30, 1976.
- 214.- Okada, Y., Y. Hosoya and F. Kurosawa. High concentration of γ -aminobutyric acid (GABA) and glutamate decarboxylase (GAD) activity in the regions of medial forebrain bundle, diagonal band of Broca and third layer of the olfactory tubercle. *Procud. Japan Acad.* 53: 236-240, 1977.
- 215.- Oomura, Y., H. Ooyama, T. Yamamoto, T. Ono, and R. Kobayashi. Behavior of hypothalamic unit activity during electrophoretic application of drugs. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 157: 642-665, 1969.
- 216.- Oomura, Y. Central mechanisms in feeding. *Advances in Biophysics.* 5: 65-142, 1973.
- 217.- Oomura, Y., T. Ono, M. Sugimori and M.J. Wayner. Acetylcholine and inhibitory transmitter in the rat lateral hypothalamus. *Brain Res. Bull.* 1: 151-153, 1976.
- 218.- Oshima, K. and A. Gorbman. Modification by sex hormones of the spontaneous and evoked bulbar electrical activity in goldfish. *J. Endocr.* 40: 409-420, 1968.

- 219.- Páger, J., I. Giachetti, A. Holley and J. Le Magnen. A selective control of olfactory bulb electrical activity in relation to food deprivation and satiety in rats. *Physiol. Behav.* 9: 573-579, 1972.
- 220.- Páger, J. A selective modulation of the olfactory bulb electrical activity in relation to the learning of palatability in hungry and satiated rats. *Physiol. Behav.* 12: 189-195, 1974.
- 221.- Páger, J. and J.P. Royet. Some effects of conditioned aversion on food intake and olfactory bulb electrical response in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 90: 67-77, 1976.
- 222.- Páger, J. Ascending olfactory information and centrifugal influxes contributing to a nutritional modulation of the rat mitral cell responses. *Brain Res.* 140: 251-269, 1978.
- 223.- Palkovits, M., M. Browstein, J.M. Saavedra and J. Axelrod. Norepinephrine and dopamine content of hypothalamic nuclei of rat. *Brain Res.* 77: 137-149, 1974a.
- 224.- Palkovits, M., A. Arimura, M. Browstein, A.V. Schally and J.M. Saavedra. Luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) content of the hypothalamic nuclei in rat *endocrinol* 95: 554-558, 1974 b.
- 225.- Palkovits, M., M. Fekete, G.B. Makara and J.P. Herman. Total and partial hypothalamic deafferentations for topographical identification of catecholaminergic innervations of certain preoptic and hypothalamic nuclei. *Brain Res.* 127: 127-136, 1977a.
- 226.- Palkovits, M., C.S. Léránth, L. Záborszky and M.J. Browstein. Electron microscopic evidence of direct neuronal connections from the lower brain stem to the median eminence. *Brain Res.* 136: 339-344, 1977b.
- 227.- Palkovits, M. and L. Zaborzky. Neural connections of the hypothalamus. *En Handbook of hypothalamus* Vol. 1 pág. 379-509. Ed. por P. Morgane and J. Pankseep. Marcel Dekker. Inc. N.Y. 1979.
- 228.- Parent, A. and L.J. Poirier. The medial forebrain bundle (MFB) and ascending monoaminergic pathways in the cat. *Canadian J. of Physiol and Pharmacol.* 47 (9):781-785, 1969.
- 229.- Peñaloza-Rojas, J.H. and C. Alcocer-Cuarón. The electrical activity of the olfactory bulb in cats with nasal and tracheal breathing. *Electroenceph.* *Clin. Neurophysiol.* 22: 468-472, 1967.

230. - Pfaff, D. and C. Pfaffmann. Behavioral and electrophysiological responses of male rats to female rat urine odors. In olfaction and taste III. Ed. por (C. Pfaffmann). Rockefeller University, Press, New York, 1969.
231. - Pinching, A.J. Synaptic connexions in the glomerular layer of the olfactory bulb. *J. Physiol.* 210: 14-15, 1970.
232. - Pinching, A.J. Myelinated dendritic segments in the monkey olfactory bulb. *Brain Res.* 29: 133-138, 1971.
233. - Pinching, A.J. and T.P.S. The neuron types of the glomerular layer of the olfactory bulb. *J. Cell Sci.*, 9: 305-345, 1971 a.
234. - Pinching, A.J. and T.P.S. Powell. The neuropil of the glomeruli of the olfactory bulb. *J. Cells Sci.* 9: 347-377, 1971b.
235. - Pinching, A.J. and T.P.S. Powell. The neuropil of the periglomerular region of the olfactory bulb. *J. Cell Sci.* 9: 379-409, 1971 c.
236. - Pinching, A.J. and T.P.S. Powell. The termination of centrifugal fiber in the glomerular layer of the olfactory bulb. *J. Cell. Sci.* 10: 621-635, 1972 a.
237. - Pinching, A.J. and T.P.S. Powell. Experimental studies of the axons intrinsic to the glomerular layer of the olfactory bulb. *J. Cell Sci.* 10: 637-655, 1972b.
238. - Pittman, Q.J., H.W. Blume, R.E. Kearmy and L.P. Renaud. Influence of midbrain stimulation on the excitability of neurons in the medial hypothalamus of the rat. *Brain Res.* 174: 39-53, 1979.
239. - Powell, T.P.S. and W.M. Cowan. Centrifugal fibers in the lateral olfactory tract. *Nature* 199: 1296-1297, 1963.
240. - Powell, T.P.S., W.M. Cowan and G. Raisman. The central olfactory connexions. *J. Anat.* 99: 791-813, 1965.
241. - Price, J.L. The termination of centrifugal fibers in the olfactory bulb. *Brain Res.* 7: 483-486, 1968.
242. - Price, J.L. The origin of the centrifugal fibers to the olfactory bulb. *Brain Res.* 14: 542-545, 1969.
243. - Price, J.L. The structure and connection of the granule cells of the olfactory bulb: an electron microscopic study. *J. Physiol* 204: 77-78, 1969b.
244. - Price, J.L. and T.P.S. Powell. The morphology of the granule cells of the olfactory bulb. *J. Cell Sci.* 7: 91-123, 1970a.

245. - Price, J.L and T.P.S. Powell. The synaptology of the granule cells of the olfactory bulb. *J. Cell Sci.* 7: 125-155, 1970 b.
246. - Price, J.L. and T.P.S. Powell. An electron microscopic study of the termination of the afferent fibers to the olfactory bulb from the cerebral hemisphere. *J. Cell Sci.* 7: 157-187, 1970c.
247. - Price, J.L. and T.P.S. Powell. The mitral and short cells of the olfactory bulb. *J. Cell Sci.* 7: 631-651, 1970d.
248. - Price, J.L. and T.P.S. Powell. An experimental study of the site of origin and the course of the centrifugal fibers to the olfactory bulb in the rat. *J. Anat.* 107: 215-237, 1970e.
249. - Price, J.L. An autoradiographic study of complementary laminar patterns of termination of afferent fiber to the olfactory cortex. *J. Comp. Neur.* 150: 87-108, 1973.
250. - Rall, W., G.M. Shepherd, T.M. Reese and M.W. Brightman. Dendrodendritic synaptic pathway for inhibition in the olfactory bulb. *Exptl. Neurol.* 14: 44-56, 1966.
251. - Rall, W. and G.M. Shepherd. Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb. *J. Neurophysiol.* 31: 884-915, 1968.
252. - Ramón y Cajal, S. Textura del Sistema Nervioso Central del Hombre y los Vertebrados. Moya, Madrid, 1904, Vol. 2, Cap. XLI, pp. 913-998.
253. - Ranson, S.W. and H.W. Magoun. The hypothalamus. *Ergeb. Physiol.* 41: 56-163, 1939.
254. - Reese, T.S. and M.W. Brightman. Electron microscopic studies on the rat olfactory bulb. *Anat. Rec.* 151: 492, 1965.
255. - Renaud, L.P. Response of identified ventromedial hypothalamic neurons to putative neurotransmitter applied by microiontophoresis. *Br. J. Pharmacol.* 55: 227-278, 1975.
256. - Roizen, M.F., R.M. Kobayashi, E.A. Muth and D.M. Jacobowitz. Biochemical mapping of noradrenergic projections of axons in the dorsal noradrenergic bundle. *Bran Res.* 104: 384-389, 1976.
257. - Rokitansky C. von (1842-1846). Citado por P. Morgane. Historical and modern concepts of hypothalamic organization and function. En *Handbook of hypothalamus* Vol. I, págs. 1-57. Ed: por P. Morgane and P. Pankseep. Marcel Dekker. Inc. N.Y. 1979.

258. - Saper, C.B., L.W. Swanson and W.M. Cowan. The efferent connections of the ventromedial nucleus of the hypothalamus of the rat. *J. Comp. Neurol.* 169: 409-442, 1976.
259. - Sarne, Y. and S. Feldman. Sensory evoked potentials in the hypothalamus of the rat. *EEG. clin. Neurophysiol.* 30: 45-51, 1971.
260. - Scalia, F. Some olfactory pathways in the rabbit brain. *J. Comp. Neurol.* 126: 285-310, 1966.
261. - Scheibel, M.E. and A.B. Scheibel. Structural substrates for integrative patterns in the brain stem reticular core. In reticular formation of the brain. H.H. Jasper, L.D. Proctor, R.S. Knighton, W.C. Noshay and R.T. Castello (Eds) Little, Brown Boston pp 31-55, 1958.
262. - Sclafani, A. and S.P. Grossman. Hyperphagia produced by knife cuts between the medial and lateral hypothalamus in the rat. *Physiol. Behav.* 4: 533-537, 1969.
263. - Sclafani, A. and G. Masal. Does the VMH inhibit the LH? *Physiol. and Behv.* 12: 157-162, 1974.
264. - Scott, J.W. and B.R. Chafin. Origin of olfactory projections to lateral hypothalamus and nuclei gemini of the rat. *Brain Res.* 88: 64-68, 1975.
265. - Scott, J.W. and C.M. Leonard. The olfactory connections of the lateral hypothalamus in the rat. Mouse and hamster. *J. Comp. Neurol.* 141: 331-344, 1971.
266. - Schafa, F. and E. Meisami. A horseradish peroxidase study of the origin of central projections to the rat olfactory bulb. *Brain Res.* 136: 355-359, 1977.
267. - Shepherd, G.M. The orientations of mitral cell dendrites. *Exptl. Neurol.* 14: 390-395, 1966.
268. - Shepherd, G.M. Synaptic organization of the mammalian olfactory bulb. *Physiol. Rev.* 52: 864-917, 1972.
269. - Sherlock, O.A. and G. Raisman. A comparison of anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase in the connections of the mammillary nuclei in the rat. *Brain Res.* 85: 321-324, 1975.
270. - Shute, C.C.D. and P.R. Lewis. The ascending cholinergic reticular system neocortical olfactory and subcortical projections. *Brain.* 90: 497-520, 1967.

271. - Shute, C.D.D. and P.R. Lewis. The ascending cholinergic reticular system neocortical olfactory and subcortical projections. *Brain* 90: 521-539, 1967.
272. - Smith, P.E. The disabilities caused by hypophysectomie and their repair. *JAMA* 88: 158-161, 1927.
273. - Snider, R.S. and W.T. Niemer. A Stereotaxic Atlas of the cat. *Brain Chicago Ill The University of Chicago, Press, 1961.*
274. - Solano-Flores, P., H.U. Aguilar-Baturoni y R. Guevara-Aguilar. Locus coeruleus influences upon the olfactory tubercle. *Brain Res. Bull.* 1980.
275. - Solano-Flores, L.P., H.U. Aguilar-Baturoni and R. Guevara-Aguilar. Olfactory tubercle's different neural elements activated by locus coeruleus. *Brain Res. Bull.* 7 (6) 655-660, 1981.
276. - Solano-Flores, L.P., H.U. Aguilar-Baturoni and R. Guevara-Aguilar. Transient cessation of female rat sexual cycle after electrolytic damage of locus coeruleus. *Brain Res. Bull* 9 (1), 1982.
277. - Starzl, T.E., C.W. Taylor and H.W. Magoun. Ascending conduction in the reticular activating system with special reference to the diencephalon. *J. Neurophysiol.* 14: 461-477, 1951.
278. - Stuart, D.G., Y. Kawamura, A. Hemingway and W.M. Price. Effects of sepyal and hypothalamic lesions on shivering. *Exptl. Neurol.* 5: 335, 1962.
279. - Stuart, D.G., D.S. Maxwell, J.N. Hayward, M.D. Fairchild, W.R. Adey and R.W. Porter. Unit activity in the hypothalamus. *Bol. Inst. Estud. Méd. Biol.* 21:349-370, 1963.
280. - Stuart, D.G., W. Porter and W.R. Adey. Hypothalamic unit activity I visceral and somatic influences. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 16: 237-247, 1964a.
281. - Stuart, D.G., R.W. Porter and W.R. Adey. Hypothalamic unit activity II. Central and peripheral influences. *Electroenceph clin. Neurophysiol.* 16: 248-258, 1964b.
282. - Stumpf, W.E. Estrogen containing, neurons and estrogen neuron systems in the periventricular brain. *Am. J. Anat.* 129: 207-218, 1970.
283. - Sutin, J. An electrophysiological study of the hypothalamic ventromedial nucleus in the cat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 15: 786-795, 1963.

- 284.- Szentagothai, J. The parvicellular neuro secretory system. Prog. Brain Res. 5: 135-146, 1964.
- 285.- Szentagothai, J., B. Flerko, B. Mess and B. Halasz. Hypothalamic control of the anterior pituitary (3ra. ed.) Akademiai Kiado, Budapest. 1972.
- 286.- Takaori, S., Masashi, S. and Fukuda. Responses of posterior hypothalamic neurons to electrical stimulation of the inferior alveolar nerve and distension of stomach with cold and warm water. Brain Res. 11: 225-237, 1968.
- 287.- Ungerstedt, U. Stereotaxic mappin of the monoamine pathway in the rat brain. Acta Physiol. Scand. Suppl. 367: 1-48, 1971.
- 288.- Valverde, F. Studies on the forebrain of the mouse Golgi observations. J. Anat. 97: 157-180, 1963.
- 289.- Valverde, F. Studies on the piriform lobe. Harvard University Press. Cambridge, 1965.
- 290.- Van Gehuchten, A. and I. Martin. Le bulbe olfactif chez quelquer mammifieurs. La Cellule, 7: 205-237, 1891.
- 291.- Walsh, R.R. Olfactory bulb potentials evoked by electrical stimulation of the contralateral bulb. Am. J. Physiol 196: 327-329, 1959.
- 292.- Wayner, M.J., A. Lott, J. Millner and R. Tartaglione. Loss of 2-deoxy-d-glucose induced eating in recovered lateral rats. Physiol. and Behavior. 7: 881-884, 1971.
- 293.- Wayner, M.J. Specificity of behavioral regulation. Physiol. and Behav. 12: 851-869, 1974a.
- 294.- Wayner, M.J. The lateral hypothalamus and adjunctive drinking. En: Progress in Brain Res. Vol. 41, Integrative hypothalamic activity. Ed. por D.F. Swaab and J.P. Schade, Amsterdam. Elsevier Sci. 1974b pp 392-394.
- 295.- Wayer, M.J., C.C. Loullis and F.C. Barone. Effects of lateral hypothalamic lesions on schedule dependent and Schedule induced behavior. Physiol. and Behav. 18: 503-511, 1977.
- 296.- Wayner, M.J., F.C. Barone and C.C. Loullis. The lateral hypothalamus and adjunctive behavior. En: Handbook of hypothalamus. Vol. 3 part B Ed. por P.J. Morgane and J. Pankseep. N.Y. Marcel Deeker, 1981 pp 107-146.

- 297.- Weiner, R.I., J.E. Shryne, R.A. Gorski and C.H. Sawyer. Changes in the catecholamine of the rat hypothalamus following deafferentation. *Endocrinology* 90: 867-873, 1972.
- 298.- White, E.L. Synaptic organization in the olfactory glomerulus of the mouse. *Brain Res.* 37: 69-80, 1972.
- 299.- Willey, T.J. The ultrastructure of the cat olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* 152: 211-232, 1973.
- 300.- Winkler, C. and A. Potter (1914). Citado por P. Morgane. Historical and Modern concepts of hypothalamic organization and functions. *Handbook of Hypothalamus Vol. 1* pág. 1-57, Ed. por P. Morgane and J. Pankseep. Marcel Dekker Inc. N.Y. 1979.
- 301.- Wolf, G. Effect of dorsolateral hypothalamic lesions on sodium appetite elicited by desoxy corticosterone and by acute hypo atremia. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 58: 396-402, 1964.
- 302.- Wolf, G. and J. Sutin. Fiber degeneration after lateral hypothalamic lesions in the rat. *J. Comp. Neurol.* 127: 137-156, 1966.
- 303.- Yamamoto, C. and K. Iwama. Central nervous regulation of electrical activity of the olfactory bulb in rabbits. *Proc. Japan Acad.* 36: 295-298, 1960.
- 304.- Yamamoto, C., T. Yamamoto and K. Iwama. The inhibitory system in the olfactory bulb studied by intracellular recording. *J. Neurophysiol.* 26: 403-415, 1963.
- 305.- Záborszky, L., M. Browstein and M. Palkovits. Ascending brain stem pathways from the dorsolateral pontine teg mentum: A biochemical and electron microscopic study. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.* 25: 175-189, 1977.
- 306.- Ziehen, Th. (1906). Citado por Morgane P. Historical and Modern Concepts of hypothalamic organization and function En: *Handbook of Hypothalamic Vol. 1* pag. 1-57 Ed. P. Morgane and J. Pankseep Marcel Dekker Inc. N.Y. 1979.
- 307.- Zyo, K., Oki, T. and T. Ban. Experimental studies on the medial forebrain bundle, medial longitudinal fasciculus and supraoptic d cussions in the rabbit. *Med. J. Osaka. Univ.* 13: 193-239, 1963.

INDICE

CAPITULO I

1.- Introducción.	1
A.- Desarrollo histórico.	1
a. Organización anatómica del hipótalamo.	5
b. Funciones.	7
2.- Hipotálamo	
A.- Aspectos Morfológicos.	10
a. Conexiones.	12
b. Vías descendentes.	19
c. Vías ascendentes.	20
d. Vías noradrenérgicas ascendentes.	21
e) Vías colinérgicas.	23
f) Neurotransmisores propuestos.	25
B.- Papel Funcional.	27
3.- Bulbo Olfatorio	
A.- Datos anatómicos y ultraestructurales.	32
B.- Aspectos filogenéticos de la organización.	42
C.- Algunos datos neuroquímicos.	43
D.- Origenes de la inervación centrífuga.	45
a. Evidencias electrofisiológicas de la presencia de fibras centrífugas.	48
4.- Tubérculo Olfatorio	
A.- Organización morfológica.	49
a. El tubérculo olfatorio como origen de fibras centrífugas al bulbo.	
b. Aferencias y eferencias.	52
B.- Evidencias electrofisiológicas del tubérculo olfatorio como origen de fibras centrífugas al bulbo olfatorio.	54
C.- Datos conductuales.	56
5.- Corteza Prepiriforme	
A.- Organización morfológica.	58
B.- La corteza prepiriforme como sitio de origen de fibras centrífugas al bulbo olfatorio.	60

CAPITULO II

- 1.- Hipótesis de trabajo. 64

CAPITULO III

- 1.- Material y Métodos. 66

A.- Potenciales Provocados.

- a. Técnica de estimulación. 69
b. Técnica de registro. 70
c. Técnicas de localización de electrodos 72

B.- Actividad unitaria

- a. Técnica de registro. 73
b. Análisis de los datos. 73

C.- Peroxidasa del rábano.

- a. animales. 74 bis
b. anestesia y procedimientos quirúrgicos.
c. aplicación de la peroxidasa.
d. perfusión.
e. procesamiento del tejido.
f. análisis.

CAPITULO IV

1.- Resultados

- A.- Efecto de la estimulación del hipotálamo sobre la actividad de las estructuras primarias. 75
B.- Vía desde el hipotálamo al sistema olfatorio. 77
C.- Potenciales provocados.
a. En el tubérculo olfatorio.
b. En la corteza prepiriforme. 79
80
D.- El tubérculo olfatorio como estación de relevo para las fibras aferentes al bulbo olfatorio. 81
E.- Fibras aferentes al bulbo olfatorio provenientes del tracto olfatorio lateral. 82
F.- Proyecciones a las estructuras contralaterales. 83
G.- Participación del haz proencefálico medial como vía de inter conexión hipotálamo sistema olfatorio. 85
H.- Registro de la actividad unitaria. 91
I.- Resultados de la administración de la enzima peroxidasa del rábano. 94

CAPITULO V

1.- Discusión.

97

A.- Implicaciones de las conexiones hipotálamo-sistema olfatorio.

114

CAPITULO VI

1.- Conclusiones.

121

CAPITULO VII

Bibliografía.

125