

Bases neurales del aprendizaje aversivo gustativo: formación de las representaciones gustativas hedónicas adquiridas

L. de la Torre-Vacas, A. Agüero-Zapata

THE NEURAL BASES OF TASTE AVERSION LEARNING: THE FORMATION OF ACQUIRED HEDONIC TASTE REPRESENTATIONS

Summary. Introduction. *Taste aversion conditioning is a form of associative learning in which certain qualities of a food (mainly its taste) are associated to specific negative visceral consequences that derive from eating it. Establishing this learning depends on gustatory-visceral integration processes carried out in the central nervous system.* Development. *In this manuscript our aim is to offer a global view of the centres and connections that play the most significant roles in the formation of taste aversion learning (TAL).* Conclusions. *Many researchers consider that the initial level of integration is situated within the parabrachial nuclei. A priori and given the basic vital nature of TAL, its formation and completion could be thought to take place at this brain stem level, without requiring the intervention of the higher processing structures. Nevertheless, in the literature on TAL there is a large body of both neuroanatomical and neurobehavioural evidence that seems to indicate that the formation of TAL requires complex interactions between the parabrachial nuclei and certain prosencephalic structures, such as the insular cortex or the amygdala, among others. [REV NEUROL 2006; 43: 25-31]*

Key words. Aversion. Gustatory-visceral integration. Interoception. Learning. Neurobiology. Taste.

INTRODUCCIÓN

Las aversiones gustativas consisten básicamente en una modificación, por aprendizaje de asociación, del valor emocional inicial de un estímulo gustativo o un complejo estimular gustativo (sabor). Tal modificación ocurre como consecuencia de una experiencia aversiva, de origen visceral, derivada de la ingesta de dicho estímulo gustativo o sabor, y depende de procesos de integración gustativo-visceral llevados a cabo en el sistema nervioso central (SNC).

En el SNC, la información gustativa y la visceral ascienden lado a lado hacia la corteza cerebral, posiblemente interactuando de forma recíproca a través de los diferentes centros de relevo sensorial, entre los que se encuentran el núcleo del tracto solitario (NTS), el núcleo parabraquial (NPB), el tálamo, etc. [1-3] (Figura). Numerosos estudios de laboratorio se han realizado con objeto de examinar la naturaleza de tales interacciones y su relevancia funcional en relación con el aprendizaje aversivo gustativo (AAG).

En este contexto, se asume de forma más o menos extendida que un área cerebral en la que converge la información gustativa y la visceral está probablemente implicada en el procesamiento del valor hedónico (emocional) de un estímulo gustativo, mientras que aquellas áreas que se activan únicamente por estimulación gustativa o por estimulación visceral se encargan de procesar los aspectos puramente sensoriales de la información aferente [4].

El valor hedónico de un estímulo gustativo depende de las propiedades reforzadoras asociadas a dicho estímulo. Aunque estas propiedades son una función de aspectos puramente sen-

soriales como la cualidad o la intensidad gustativa, en realidad tienen relación con el placer que son capaces de inducir al experimentar. El valor hedónico inherente a los estímulos gustativos determinará la respuesta conductual de los sujetos ante esos estímulos, de manera que generalmente éstos se aproximarán a los sabores agradables, como las soluciones salinas y las dulces (respuesta apetitiva), mientras que evitarán los sabores desagradables, como las soluciones amargas o ácidas (p. ej., quinina y extracto de limón, respectivamente) [4,5].

El valor hedónico inherente de los estímulos gustativos puede ser modificado por la experiencia, especialmente en el caso de aquellos estímulos gustativos que resultan novedosos para un sujeto. Se ha observado que cuando un sujeto se encuentra ante un estímulo gustativo no familiar, muestra una gran cautela, examinando extensamente la situación y bebiendo sólo pequeñas proporciones del estímulo (fenómeno conocido como neofobia). Según el modelo propuesto por Bures et al [6], la información gustativa (y otros atributos sensoriales) se almacena en la memoria a corto plazo gustativa hasta que las consecuencias viscerales de la ingesta permitan evaluar la experiencia como neutra, beneficiosa, o perjudicial. Si la experiencia se evalúa como perjudicial, las propiedades sensoriales del estímulo gustativo se asociarán con las consecuencias aversivas derivadas de su consumo, con la consiguiente modificación en el valor hedónico inicial de dicho estímulo. Este tipo de modificación (de naturaleza meramente emocional) se considera la base del aprendizaje de aversión al sabor, que en el caso de estímulos gustativos novedosos, resultará bastante resistente a la extinción.

Dentro del campo de investigación sobre las bases neurales del AAG se ha propuesto recientemente que en todos (o casi todos) los componentes del sistema gustativo de los mamíferos existen representaciones independientes para los aspectos sensoriales y hedónicos de la información gustativa aferente [4,7], lo cual es congruente con el hecho de que el valor emocional de un estímulo gustativo determinado pueda modificarse por aprendizaje, mientras que la representación sensorial de sus propiedades químicas permanece inalterada en esencia, según se comprueba mediante pruebas fisiológicas y pruebas conductuales, de

Aceptado tras revisión externa: 02.05.06.

Departamento de Psicología (Área de Psicobiología). Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación. Universidad de Jaén. Jaén, España.

Correspondencia: Dra. M. Lourdes de la Torre Vacas. Departamento de Psicología (Área de Psicobiología). Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación. Universidad de Jaén. Campus Las Lagunillas, s/n. Edif. D-2. E-23071 Jaén. Fax: +34 953 211 883. E-mail: mltorre@ujaen.es

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

reconocimiento y discriminación gustativas –no obstante, se ha observado que el nivel de respuesta de las neuronas sensoriales en los componentes del sistema gustativo puede ser incrementado por el AAG, posiblemente con la finalidad de facilitar el reconocimiento gustativo del estímulo condicionado (EC) [8,9]–.

En el presente manuscrito se revisa la bibliografía neuroanatómica existente acerca de las funciones de procesamiento gustativo de los centros y conexiones más relevantes para la formación del AAG, haciendo mención especial a aquellas regiones que podrían estar implicadas en el cambio del valor hedónico inicial de los estímulos gustativos como consecuencia del aprendizaje de aversión.

CENTROS Y CONEXIONES NEURALES MÁS RELEVANTES PARA LA FORMACIÓN DEL AAG: FUNCIONES DE INTEGRACIÓN GUSTATIVO-VISCERAL

Núcleo del tracto solitario

La percepción de los estímulos gustativos comienza por la estimulación química de las células receptoras gustativas, situadas en los botones gustativos que se distribuyen a lo largo de la lengua y de la mucosa oral, faríngea y laríngea. La transducción de estímulos químicos específicos por los receptores gustativos da lugar a la actividad en varios tipos de fibras nerviosas periféricas gustativas, principalmente en el nervio craneal facial (VII) y en el glosofaríngeo (IX), con una pequeña contribución del vago (X) [10,11]. Estas fibras proyectan principalmente sobre la porción anterior del NTS (primer centro de relevo gustativo del SNC) [2,12-17], aunque se han identificado neuronas que responden a la estimulación gustativa a lo largo de toda la extensión rostrocaudal de este núcleo [2,12,14].

La cuestión en torno a la cual gira el grueso de la investigación sobre la neurobiología del AAG es si la actividad de las neuronas gustativas, tanto en el NTS como en el resto de núcleos implicados en el procesamiento gustativo, representa el aspecto sensorial o el aspecto hedónico de la información gustativa aferente. Respecto del NTS, se ha observado que las neuronas gustativas localizadas en su región más rostral muestran respuestas electrofisiológicas indistintas a estímulos con valores hedónicos positivos y negativos [18], por lo que se considera que su actividad se relaciona con el procesamiento de los aspectos puramente sensoriales, no emocionales, de la estimulación gustativa. Además, no se han hallado evidencias sobre convergencia de neuronas gustativas y viscerales en el NTS rostral que puedan sugerir su implicación en otro tipo de representación gustativa, de carácter hedónico. Dicha convergencia se ha hallado, no obstante, en las regiones intermedia y caudal del NTS, gracias a un estudio realizado por Yamamoto et al [19].

En efecto, los resultados obtenidos por Yamamoto et al han contribuido a determinar la existencia y localización de las representaciones sensoriales y hedónicas en el NTS, mediante el examen de la distribución de la proteína c-fos que aparece como consecuencia de la administración de infusiones intraorales e intragástricas de sucrosa, sacarina, quinina y agua. Yamamoto et al hallaron que las infusiones intraorales –pero no las intragástricas– de sucrosa, sacarina y quinina provocaron una marcada presencia de c-fos en el NTS rostral, confirmando que la representación en esta área es de carácter sensorial gustativa (no hedónica). En niveles intermedios y caudales, por el contrario, tanto la estimulación intraoral como la intragástrica con sucrosa produjeron

una gran cantidad de c-fos, lo que puede considerarse como evidencia de que es en estas regiones del NTS donde se produce la convergencia inicial entre las aferencias gustativas y viscerales, y donde, según el supuesto general mencionado anteriormente, se representan los aspectos hedónicos de la información gustativa aferente en este nivel de procesamiento [19].

Otro dato en favor de esta hipótesis es la identificación de una serie de neuronas, localizadas en la porción parvocelular de la región intermedia del NTS (pcNTSi), que responden a EC gustativos aversivos (es decir, estímulos gustativos que se han convertido en aversivos tras su asociación con un agente inductor de malestar visceral, como puede ser el CILi) [20-25], no así a estímulos gustativos no condicionados, con independencia de su valor emocional inicial [21,22,24-27]. Al parecer, el patrón de respuesta de las neuronas pcNTSi al EC gustativo aversivo es bastante similar al exhibido por esas mismas neuronas en respuesta a la estimulación con CILi –estímulo incondicionado (EI)– [28], lo cual se ha interpretado como índice de que el AAG altera el patrón de actividad neuronal originario del EC gustativo (con independencia de si éste era inicialmente preferido o no preferido), provocando que dicho EC active algunas de las mismas vías que fueron inicialmente activadas por el EI.

Cabe mencionar, además, los resultados de diversos estudios [22,29-31] en los que parece ponerse de manifiesto que el patrón de respuesta de las neuronas del NTSi ante EC gustativos aversivos depende estrechamente de sus conexiones ipsilaterales con determinadas estructuras prosencefálicas, como el núcleo central de la amígdala (CeA).

En conjunto, estos hallazgos sugieren una implicación de la región intermedia del NTS y de sus conexiones prosencefálicas en la formación o el cambio en el valor hedónico de un estímulo gustativo como consecuencia del aprendizaje de aversión [4].

Núcleo parabraquial

La mayor parte de las fibras secundarias gustativas procedentes del NTS proyecta a poca distancia, rostral e ipsilateralmente, a través de la formación reticular, sobre la subdivisión medial del núcleo pontino parabraquial, centro de relevo gustativo de segundo orden [2,11,15,20,32-39].

El NPB es una estructura situada en la zona dorsal lateral del puente rodeando el haz de fibras del *braquium conjuntivum* (o pedúnculo cerebelar superior). Tradicionalmente se ha dividido en dos subnúcleos principales: el núcleo lateral (NPBl) y el núcleo medial (NPBm), aunque en la actualidad se acepta de forma extendida la existencia de dos subnúcleos mediales (externo y central) y siete subnúcleos laterales (central, ventral, dorsal, externo, extremo, superior e interno) [40-42].

La representación gustativa en el complejo parabraquial parece restringirse principalmente a las neuronas de las partes caudales e intermedia del subnúcleo medial central (PBmc) y del ventral lateral (PBvl), las partes mediales del subnúcleo central lateral (PBcl), el subnúcleo medial externo (PBme), la parte interna del subnúcleo externo lateral (PBlei) y la zona de la cintura parabraquial (PBcn) [3,15,20,35,36,40,41,43-47].

Mediante estudios de registro electrofisiológico se ha comprobado que en cada uno de estos subnúcleos coexisten neuronas que responden únicamente a la estimulación gustativa o a la visceral, y neuronas que tienen la capacidad de responder a ambos tipos de señales sensoriales (aproximadamente un 15% de las neuronas gustativas) [34,48]. A pesar de la presencia de este último tipo de neuronas en las diferentes regiones del área gus-

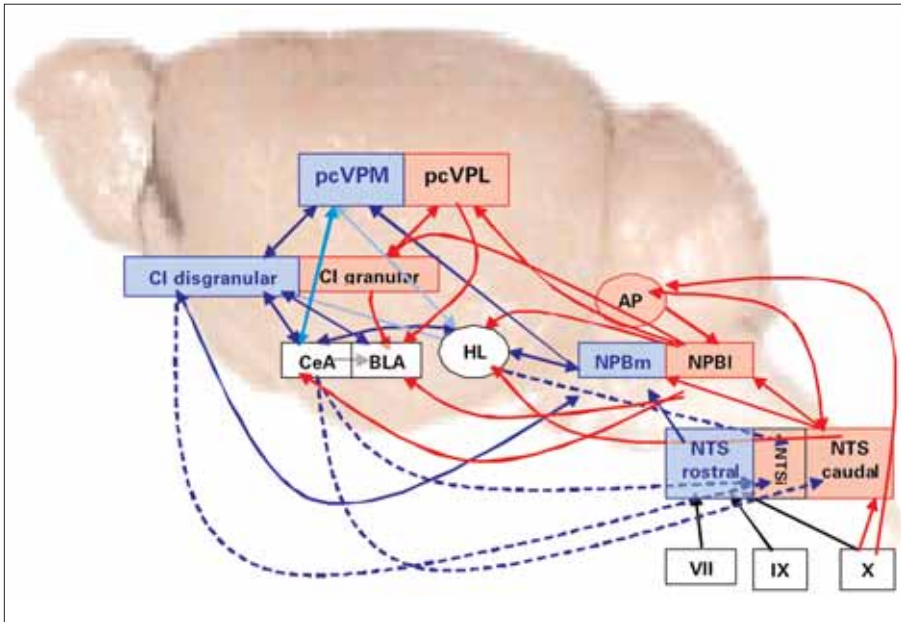


Figura. Representación esquemática simplificada de las principales vías neurales de transmisión de la información gustativa (flechas negras) y de la información visceral (flechas grises). VII: nervio craneal facial; IX: nervio craneal glosofaríngeo; X: nervio vago; NTS: núcleo del tracto solitario; AP: área postrema; NPBm: núcleo parabraquial medial; NPBl: núcleo parabraquial lateral; VPMpc: zona parvocelular del núcleo talámico ventral posterior medial; VPLpc: región parvocelular del núcleo talámico ventral posterior lateral; CeA: núcleo central de la amígdala; BLA: núcleo basolateral de la amígdala; HL: hipotálamo lateral; CI: corteza insular. Las líneas discontinuas representan parte de las eferencias prosencefálicas amigdalinas, hipotalámicas y corticales posiblemente implicadas en la modulación del valor hedónico de la información gustativa aferente.

NPB señalan a esta estructura como un *locus* importante de convergencia gustativo-visceral. Los estudios neuroconductuales han aportado además un conjunto de datos que evidencian los profundos efectos disruptivos que la destrucción o inactivación del NPB induce, salvo excepciones, sobre el establecimiento del AAG [57]. Numerosos investigadores interpretan tales efectos como una consecuencia de la interrupción en los procesos asociativos gustativo-visceral que gobiernan el AAG, por lo que consideran el NPB como una estructura esencial para la formación de dicho aprendizaje [57-64]. *A priori*, podría considerarse que el AAG, dado su carácter básico y vital, se forma y completa a este nivel troncoencefálico, sin necesitar la intervención de estructuras superiores de procesamiento. No obstante, la evidencia aportada por Grill et al [64] es contundente en este sentido, al poner de manifiesto que animales que carecen del encéfalo anterior son incapaces de adquirir una aversión condicionada al sabor. Este dato orientó el interés de la investigación sobre la neurobiología del AAG hacia el estudio

tativa parabraquial, el resultado de diversos estudios fisiológicos, moleculares y conductuales [19,34,48-52] indica que la mayor afluencia de neuronas gustativo-visceral se concentra en los subnúcleos PBleI caudal, PBem y PBcn. Estas regiones parabraquiales coinciden esencialmente con los lugares en los que se han registrado alteraciones en el nivel de actividad neuronal en respuesta a estimulación gustativa con un EC aversivo, con independencia de si dicho EC era innatamente preferido o no preferido [9,51,53], por lo que se sugiere que la función de dichos subnúcleos podría relacionarse con el procesamiento del valor hedónico gustativo, posiblemente de carácter negativo y, por tanto, con la formación de las representaciones hedónicas adquiridas [4]. Por el contrario, la actividad de los subnúcleos PBcm y PBvl suele relacionarse con el procesamiento de los aspectos gustativos puramente sensoriales, debido a la gran afluencia de neuronas responsivas únicamente a la estimulación gustativa [19,51].

No obstante, cuando la estimulación gustativa y la visceral tienen lugar de forma concurrente, el patrón de activación de las neuronas parabraquiales cambia, de manera que según Baird et al [43], el 35% de las neuronas gustativas que no responden a la estimulación visceral aislada tienen respuestas gustativas que son moduladas por la estimulación visceral concurrente. Este dato podría interpretarse como un índice de que los mecanismos neurobiológicos subyacentes al AAG con demora entre el EC y el EI (modalidad estándar de AAG) y al AAG concurrente (en el que el EC y el EI se presentan de forma simultánea) difieren en cierta medida, pudiendo ser ésta la causa de las discrepancias existentes entre los resultados neuroconductuales obtenidos bajo uno y otro paradigma [54-56].

En definitiva, el conjunto de evidencias presentadas en relación con las funciones de procesamiento llevadas a cabo por el

de otras estructuras prosencefálicas, implicadas en el procesamiento sensorial gustativo, y de sus sistemas de conexiones asociados. Como consecuencia, en la actualidad existe un amplio conjunto de datos acerca del papel desempeñado por estructuras como la amígdala y la corteza insular (CI), entre otras, en relación al establecimiento del AAG.

Amígdala

Otro de los centros de convergencia gustativo-visceral más relevantes es, sin duda, la amígdala. La amígdala recibe aferencias gustativas y viscerales procedentes del tronco cerebral, que alcanzan principalmente el núcleo CeA, así como una serie de proyecciones desde otras estructuras prosencefálicas como el tálamo y la corteza cerebral, que convergen principalmente sobre su región basolateral (BLA). Aunque ambos núcleos amigdalinos parecen, por tanto, estar implicados en el procesamiento de la información gustativa y visceral, existe un amplio conjunto de datos procedentes de investigaciones neuroconductuales [65-68] que señalan al núcleo BLA, no así al CeA, como esencial para la adquisición del AAG.

La información concerniente al EC alcanza el núcleo BLA a través de proyecciones directas procedentes de la CI [69] y del córtex piriforme [70]. Por otra parte, la información visceral referente al EI proyecta sobre el núcleo BLA, bien directamente desde la región visceral del tálamo, bien desde el CI visceral [71]. Algunos autores consideran que, una vez que tiene lugar la asociación entre la señal gustativa y la visceral en el núcleo BLA [4,72], la información relacionada con tal asociación debe alcanzar las representaciones hedónicas en los componentes del sistema gustativo, con objeto de modificar dichas representaciones. Numerosos autores sugieren que esta función de transmi-

sión y modulación sería llevada a cabo por el núcleo CeA, junto con el núcleo del lecho de la estría terminal (NLST), a través de sus proyecciones descendentes sobre el NTS, el complejo parabraquial y la CI [28,73-76]. Según los autores, la función del núcleo CeA consistiría concretamente en integrar la información gustativa procedente del NPB, la información asociativa (gustativo-visceral) proporcionada por el núcleo BLA, así como la información concerniente al estado interno del organismo, facilitada por el hipotálamo lateral (HL), con la finalidad de proporcionar un valor emocional a la información aferente gustativa, a través de las mencionadas proyecciones descendentes sobre el NTS, el NPB, etc. Estas proyecciones podrían proporcionar, por tanto, un sustrato a través del cual los factores fisiológicos o de la experiencia alteren el nivel de respuesta de las neuronas del cerebro basal. Posteriormente, la información emocional gustativa sería proyectada hacia el HL, donde podría integrarse con otro tipo de información, para finalmente influir en la conducta alimenticia. A este respecto cabe mencionar la existencia de una serie de aferencias procedentes del HL, dirigidas hacia la formación reticular, cuyas funciones podrían relacionarse precisamente con el cambio de la conducta de ingestión por la de rechazo, y viceversa [77].

Esta teoría se apoya, además, en los hallazgos de diversos estudios electrofisiológicos y de lesión, llevados a cabo en un cierto número de mamíferos, mediante los cuales se evidencia que la amígdala desempeña un papel crítico en la evaluación del significado afectivo de los estímulos pertenecientes a diversas modalidades sensoriales, incluida la gustativa [78-80]. Además, diversos estudios de estimulación eléctrica intracerebral han puesto de manifiesto que la estimulación, tanto del subnúcleo CeA como del HL, modula la actividad neuronal del NTS [81,82] y del NPB [83].

Aunque las lesiones individuales del núcleo CeA o del NLST sólo causan déficit parciales respecto de la adquisición del AAG [38,66,76], es posible que lesiones combinadas de ambas estructuras causen déficit más graves [4].

Corteza insular

La corteza cerebral recibe numerosas aferencias gustativas y viscerales procedentes tanto del tronco cerebral, como de la amígdala o el tálamo [3,15,71,84,85]. En el caso de los roedores, dichas aferencias convergen en la región insular, localizada en la confluencia de la arteria cerebral media y el surco rinal, en el lóbulo temporal [84,86].

En la corteza gustativa de la rata se han identificado, concretamente, dos tipos diferentes de neuronas gustativas: sensoriales (tipo 1) y hedónicas (tipo 2) [86]. Las neuronas sensoriales normalmente responden con un incremento en su nivel de actividad ante estímulos pertenecientes a una o varias de las cualidades gustativas básicas, si bien dicha respuesta parece ser independiente del valor hedónico inherente a cada una de ellas. Por el contrario, las neuronas hedónicas responden de manera diferencial a estímulos gustativos con valores hedónicos inherentes positivos y negativos. De hecho, se ha observado que en la CI existen conjuntos de neuronas hedónicas que exhiben respuestas excitatorias a estímulos gustativos agradables y respuestas inhibitorias a estímulos gustativos desagradables, mientras que otras exhiben el patrón de respuesta opuesto. En la CI de la rata, las neuronas tipo 2 se han encontrado dorsales y caudales a las neuronas tipo 1, lo cual sugiere que existen diferentes representaciones neurales para el aspecto sensorial y hedónico de los es-

tímulos gustativos [4,87]. Además, en la CI de los roedores se han observado ciertos cambios moleculares a corto plazo, que parecen asociarse con el procesamiento de los aspectos sensoriales de la estimulación gustativa, así como una serie de cambios duraderos (potenciación a largo plazo) que posiblemente se relacionan con la formación de la memoria gustativa y, por tanto, pueden actuar como mediadores de los procesos asociativos gustativo-visceral [87]. Estos hallazgos, esencialmente ratificados por Escobar et al [88], parecen confirmar la participación de la CI en el procesamiento gustativo y en la formación de la memoria gustativa.

Desde la CI de los roedores parten un conjunto de fibras que proyectan sobre regiones del cerebro basal, como el NTS y el NPB. Los resultados obtenidos en estudios combinados de lesión y evaluación de la actividad metabólica (expresión de la proteína c-fos) han puesto de manifiesto que dichas proyecciones ejercen un efecto modulador sobre las neuronas troncoencefálicas [30], principalmente sobre la región iNTS, similar al ejercido por la amígdala [5,29,32,38,72,83,89], comentado en apartados previos. Aún se desconoce la función concreta que desempeñan estas proyecciones, si bien se podría especular que éstas, junto con otras eferencias corticales (dirigidas a estructuras del sistema límbico), sustentan el trazo mnésico gustativo que será requerido no sólo por los lugares donde se asocia la información gustativa con la visceral (probablemente en el núcleo BLA), sino también por los niveles basales, donde la información gustativa original se compara y complementa con la información gustativa de carácter emocional proporcionada por la amígdala.

A pesar de que la CI es una de las principales estructuras donde convergen la información gustativa y la visceral, los estudios neuroconductuales descartan la CI como un centro esencial para los procesos asociativos (hedónicos) que subyacen al AAG, aunque le atribuyen un papel destacado en los procesos mnésicos que implica dicho aprendizaje.

CONCLUSIONES

La adquisición de una aversión gustativa deriva en la modificación del valor emocional inicial asociado a un estímulo gustativo determinado. Dado que dicha modificación no afecta necesariamente a la percepción de los aspectos puramente sensoriales del estímulo gustativo, en la actualidad se sugiere la existencia de representaciones independientes para los aspectos sensoriales y hedónicos de la información gustativa aferente en el SNC.

Los diferentes hallazgos neuroanatómicos, presentados en el presente manuscrito, avalan de hecho la existencia de tal segregación funcional en los diferentes componentes del sistema gustativo animal y señalan la existencia de un circuito básico responsable de la modificación del valor hedónico inicial de un estímulo gustativo como consecuencia del AAG, formado por el NPB, la amígdala y la corteza gustativa. El NPB y la región basolateral de la amígdala son centros importantes de convergencia gustativo-visceral, y sus funciones de procesamiento se consideran esenciales para los procesos asociativos gustativo-visceral que se cree que subyacen al establecimiento del AAG. La corteza gustativa, por su parte, junto con las conexiones que ésta establece con la amígdala, el núcleo dorso-medial del tálamo, el NPB y la corteza prefrontal, parece desempeñar un importante papel en la formación y el manteni-

miento del trazo de memoria a corto plazo correspondiente al EC (estímulo gustativo) y/o a sus consecuencias viscerales, así como en los procesos de potenciación a largo plazo que subyacen a la formación de la memoria permanente del AAG recién adquirido.

Por último, se considera que la modificación de las representaciones hedónicas en cada uno de los componentes de la vía de procesamiento gustativo, subsiguiente a los procesos asociativos o de integración gustativo-visceral (llevados a cabo por las estructuras anteriormente mencionadas), es, en última instancia, el evento fundamental para la adquisición del AAG. Esta función

de modulación se ha atribuido fundamentalmente a la región central de la amígdala (CeA), en colaboración con el NLST.

En definitiva, aunque estos hallazgos ponen de manifiesto que la formación del AAG requiere complejas interacciones entre las estructuras del tronco cerebral (NTS y NPB) y determinadas estructuras prosencefálicas (principalmente la amígdala y la corteza gustativa), aún queda mucho por descubrir acerca de la naturaleza, la temporalidad y el *locus* de tales interacciones, por lo que las bases neurales del AAG continúan siendo un campo de investigación abierto a multitud de investigaciones de diversa índole (electrofisiológicas, moleculares, de lesión, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

- Saper CB, Loewy AD. Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res* 1980; 197: 291-317.
- Hamilton RB, Norgren R. Central projections of gustatory nerves in the rat. *J Comp Neurol* 1984; 222: 560-77.
- Cechetto DF, Saper CB. Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. *J Comp Neurol* 1987; 262: 27-45.
- Sewards TV. Dual separate pathways for sensory and hedonic aspects of taste. *Brain Res Bull* 2004; 62: 271-83.
- Norgren R, Grigson PS, Hajnal A, Lundy RF Jr. Motivational modulation of taste. *Int Congr Ser* 2003; 1250: 319-34.
- Bures J, Bermúdez-Rattoni F, Yamamoto T. Conditioned taste aversion. Memory of a special kind. Oxford: Oxford University Press; 1998.
- Sewards TV, Sewards MA. Separate, parallel sensory and hedonic pathways in the mammalian somatosensory system. *Brain Res Bull* 2002; 58: 243-60.
- Chang FC, Scott TR. Conditioned taste aversions modify neural responses in the rat nucleus tractus solitarius. *J Neurosci* 1989; 4: 1850-62.
- Shimura T, Grigson PS, Norgren R. Brainstem lesions and gustatory function: I. The role of the nucleus of the solitary tract during a brief intake test in rats. *Behav Neurosci* 1997; 111: 155-68.
- Miller JJ, Spangler K. Taste bud distribution and innervation on the palate of the rat. *Chem Senses* 1982; 7: 99-108.
- Norgren R. Gustatory afferents to ventral forebrain. *Brain Res* 1974; 81: 285-95.
- Hanamori T, Smith DV. Gustatory innervation in the rabbit: central distribution of sensory and motor components of the chorda tympani, glossopharyngeal, and superior laryngeal nerves. *J Comp Neurol* 1989; 282: 1-14.
- Hallsell CB, Travers SP, Travers JB. Gustatory and tactile stimulation of the posterior tongue activate overlapping but distinctive regions within the nucleus of the solitary tract. *Brain Res* 1993; 632: 161-73.
- Hayakawa T, Takanaga A, Maeda S, Seki M, Yajima Y. Subnuclear distribution of afferent from the oral, pharyngeal and laryngeal regions in the nucleus tractus solitarius of the rat: a study using transganglionic transport of cholera toxin. *Neurosci Res* 2001; 39: 221-32.
- Norgren R, Leonard CM. Ascending central gustatory pathways. *J Comp Neurol* 1973; 150: 217-37.
- Travers SP, Norgren R. Organization of orosensory responses in the nucleus of the solitary tract of the rat. *J Neurophysiol* 1995; 73: 2144-62.
- Whitehead MC, Frank ME. Anatomy of the gustatory system in the hamster: central projections of the chorda tympani and the lingual nerve. *J Comp Neurol* 1983; 220: 378-95.
- Scott TR, Yaxley S, Sienkiewicz ZJ, Rolls ET. Gustatory responses in the nucleus tractus solitarius of the alert cynomolgus monkey. *J Neurophysiol* 1986; 55: 182-200.
- Yamamoto T, Sawa K. Comparison of c-fos immunoreactivity in the brainstem following intraoral and intragastric infusions of chemical solutions in rats. *Brain Res* 2000; 866: 144-51.
- Herbert H, Moga MM, Saper CB. Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat. *J Comp Neurol* 1990; 293: 540-80.
- Houpt TA, Philopena JM, Wessel TC, Joh TH, Smith GP. Increased c-Fos expression in the rat nucleus of the solitary tract after conditioned taste aversion formation. *Neurosci Lett* 1994; 172: 1-5.
- Schafe GE, Seeley RJ, Bernstein IL. Forebrain contribution to the induction of a cellular correlate of conditioned taste aversion in the nucleus of the solitary tract. *J Neurosci* 1995; 15: 6789-96.
- Spray KJ, Hallsell CB, Bernstein IL. C-Fos induction in response to saccharin after taste aversion learning depends on conditioned method. *Brain Res* 2000; 852: 225-7.
- Swank MW, Bernstein IL. C-fos induction in response to a conditioned stimulus after single trial taste aversion learning. *Brain Res* 1994; 636: 202-8.
- Swank MW, Schafe G, Bernstein IL. C-Fos induction in response to taste stimuli previously paired with amphetamine or LiCl during taste aversion learning. *Brain Res* 1995; 673: 251-61.
- Navarro M, Spray KJ, Cubero I, Thiele TE, Bernstein IL. cFos induction during conditioned taste aversion expression varies with aversion strength. *Brain Res* 2000; 887: 450-3.
- Houpt TA, Philopena JM, Joh TH, Smith GP. C-Fos induction in the rat nucleus of the solitary tract by intraoral quinine infusion depends on prior contingent pairing of quinine and lithium chloride. *Physiol Behav* 1996; 60: 1535-41.
- Yamamoto T, Sawa K. C-fos-like immunoreactivity in the brainstem following gastric loads of various chemical solutions in rats. *Brain Res* 2000; 866: 135-43.
- Schafe GE, Bernstein IL. Forebrain contribution to the induction of a brainstem correlate of conditioned taste aversion: I. The amygdala. *Brain Res* 1996; 741: 109-16.
- Schafe GE, Bernstein IL. Forebrain contribution to the induction of a brainstem correlate of conditioned taste aversion: II. Insular (gustatory) cortex. *Brain Res* 1998; 800: 40-7.
- Spray KJ, Bernstein IL. Afferent and efferent connections of the parabrachial subdivision of iNTS: defining a circuit involved in taste aversion learning. *Behav Brain Res* 2004; 154: 85-97.
- Cho YK, Li CS, Smith DV. Gustatory projections from the nucleus of the solitary tract to the parabrachial nuclei in the hamster. *Chem Senses* 2002; 27: 81-90.
- Hallsell CB, Travers SP, Travers JB. Ascending and descending projections from the rostral nucleus of the solitary tract originate from separate neuronal populations. *Neuroscience* 1996; 72: 185-97.
- Karimnamazi H, Travers SP, Travers JB. Oral and gastric input to the parabrachial nucleus of the rat. *Brain Res* 2002; 957: 193-206.
- Norgren R. Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat. *Neuroscience* 1978; 3: 207-18.
- Norgren R, Pfaffmann C. The pontine taste area in the rat. *Brain Res* 1975; 91: 99-117.
- Sakai N, Yamamoto T. Role of the medial and lateral parabrachial nucleus in acquisition and retention of conditioned taste aversion in rats. *Behav Brain Res* 1998; 93: 63-70.
- Touzani K, Taghzouti K, Velley L. Increase of the aversive value of taste stimuli following ibotenic acid lesion of the central amygdaloid nucleus in the rat. *Behav Brain Res* 1997; 88: 133-42.
- Whitehead MC. Subdivisions and neurons types of the nucleus of the solitary tract project to the parabrachial nucleus in the hamster. *J Comp Neurol* 1990; 301: 554-74.
- Fulwiler EE, Saper CB. Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res Rev* 1984; 7: 229-59.
- Hallsell CB, Frank ME. Mapping study of the parabrachial taste-responsive area for anterior tongue in the golden hamster. *J Comp Neurol* 1991; 306: 708-22.
- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 4 ed. San Diego, CA: Academic Press; 1998.
- Baird JP, Travers SP, Travers JB. Parametric analysis of gastric distension responses in the parabrachial nucleus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R1568-80.
- Hallsell CB, Travers SP. Anterior and posterior oral cavity responsive neurons are differentially distributed among parabrachial subnuclei in rat. *J Neurophysiol* 1997; 78: 920-38.

45. Ogawa H, Hayama T. Convergence of input from tongue and palate to the parabrachial nucleus of rats. *Neurosci Lett* 1982; 28: 9-14.
46. Perotto RS, Scott TR. Gustatory neural coding in the pons. *Brain Res* 1976; 110: 283-300.
47. Van Buskirk RL, Smith DV. Taste sensitivity of hamster parabrachial pontine neurons. *J Neurophysiol* 1981; 45: 144-71.
48. Baird JP, Travers SP, Travers JB. Integration of gastric distension and gustatory responses in the parabrachial nucleus. *Am J Physiol* 2001; 281: 1581-93.
49. Bernard JF, Huang GF, Besson JM. The parabrachial area: electrophysiological evidence for an involvement in visceral processes. *J Neurophysiol* 1994; 71: 1646-60.
50. Hermann GE, Rogers RC. Convergence of vagal and gustatory afferent inputs within the parabrachial nucleus. *J Auton Nerv System* 1985; 13: 1-17.
51. Yamamoto T, Shimura T, Sako N, Yasoshima Y, Sakai N. Neural substrates for conditioned taste aversion in the rat. *Behav Brain Res* 1994; 65: 123-37.
52. Yuan CS, Barber WD. Parabrachial nucleus: neuronal evoked responses to gastric vagal and greater splanchnic nerve stimulation. *Brain Res Bull* 1991; 27: 797-803.
53. Shimura T, Tokita K, Yamamoto T. Parabrachial unit activities alter the acquisition of conditioned taste aversion to a non-preferred HCl solution in rats. *Chem Senses* 2002; 27: 153-8.
54. Agüero A, Gallo M, Arnedo M, Molina F, Puerto A. The functional relevance of the medial parabrachial nucleus in intragastric sodium chloride-induced short-term (concurrent) aversion learning. *Neurobiol Learn Mem* 1997; 67: 161-6.
55. Arnedo M, Gallo M, Agüero A, Puerto A. Effects of medullary afferent vagal axotomy and area postrema lesions on short-term and long-term NaCl-induced taste aversion learning. *Physiol Behav* 1990; 47: 1067-74.
56. Arnedo M, Gallo M, Agüero A, Molina F, Puerto A. Medullary afferent vagal axotomy disrupts NaCl-induced-short-term taste aversion learning. *Behav Neural Biol* 1993; 59: 69-75.
57. Reilly S. The parabrachial nucleus and conditioned taste aversion. *Brain Res Bull* 1999; 48: 239-54.
58. Ballesteros MA, González F, Morón I, DeBrugada I, Cándido A, Gallo M. Dissociation of the associative and visceral sensory components of taste aversion learning by tetrodotoxin inactivation of the parabrachial nucleus. *Neurosci Lett* 2002; 322: 169-72.
59. Grigson PS, Reilly S, Scalera G, Norgren R. The parabrachial nucleus is essential for acquisition of a conditioned odor aversion in rats. *Behav Neurosci* 1998; 112: 1104-13.
60. Grigson PS, Reilly S, Shimura T, Norgren R. Ibotenic acid lesions of the parabrachial nucleus and conditioned taste aversion: further evidence for an associative deficit in rats. *Behav Neurosci* 1998; 112: 160-71.
61. Ivanova SF, Bures J. Conditioned taste aversion is disrupted by prolonged retrograde effects of intracerebral injections of tetrodotoxin in rats. *Behav Neurosci* 1990; 104: 948-54.
62. Reilly S, Grigson PS, Norgren R. Parabrachial nucleus lesions and conditioned taste aversion: evidence supporting an associative deficit. *Behav Neurosci* 1993; 107: 1005-17.
63. Spector AC, Norgren R, Grill HJ. Parabrachial gustatory lesions impair taste aversion learning in rats. *Behav Neurosci* 1992; 106: 147-61.
64. Grill HJ, Norgren R. The taste reactivity test. II. Mimetic responses to gustatory stimuli in chronic thalamic and chronic decerebrate rats. *Brain Res* 1978; 143: 281-97.
65. Aggleton JP, Petrides M, Iversen SD. Differential effects of amygdaloid lesions on conditioned taste aversion learning by rats. *Physiol Behav* 1981; 27: 397-400.
66. Morris R, Frey S, Kasambira T, Petrides M. Ibotenic acid lesions of the basolateral, but not the central, amygdala interfere with conditioned taste aversion: evidence from a combined behavioural and anatomical tract-tracing investigation. *Behav Neurosci* 1999; 113: 291-302.
67. Rollins BL, Stines SG, McGuire HB, King BM. Effects of amygdala lesions on body weight, conditioned taste aversion and neophobia. *Physiol Behav* 2001; 72: 735-42.
68. Yamamoto T, Fujimoto Y, Simura T, Sakai N. Conditioned taste aversion in rats with excitotoxic brain lesions. *Neurosci Res* 1995; 22: 31-49.
69. Shi CJ, Cassell MD. Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices. *J Com Neurol* 1998; 399: 440-68.
70. McIntyre DC, Kelly ME, Staines WA. Efferent projections of the anterior perirhinal cortex in the rat. *J Com Neurol* 1996; 369: 302-18.
71. Sakai N, Yamamoto T. Possible routes of visceral information in the rat brain in formation of conditioned taste aversion. *Neurosci Res* 1999; 35: 53-61.
72. Cho YK, Li CS, Smith DV. Descending influences from the lateral hypothalamus and amygdala converge onto medullary taste neurons. *Chem Senses* 2003; 28: 155-71.
73. Dong HW, Peterovich GD, Watts AG, Swanson LG. Basic organization of projects from the oval and fusiform nuclei of the bed nucleus of the stria terminalis in adult rat brain. *J Com Neurol* 2001; 436: 430-55.
74. Smith DV, Ye MK, Li CS. Medullary taste responses are modulated by the bed nucleus of the stria terminalis. *Chem Senses* 2005; 30: 421-34.
75. Whitehead MC, Bergula A, Holliday K. Forebrain projections to the rostral nucleus of the solitary tract in the hamster. *J Com Neurol* 2000; 422: 429-47.
76. Galaverna OG, Seeley RJ, Berridge KC, Grill HJ, Epstein AN, Schulkin J. Lesions of the central nucleus of the amygdala. I: Effects on taste reactivity, taste aversion learning and sodium appetite. *Behav Brain Res* 1993; 59: 11-7.
77. Moga MM, Herbert H, Hurtley KM, Yasui Y, Gray TS, Saper CB. Organization of cortical, basal forebrain, and hypothalamic afferent to the parabrachial nucleus of the cat. *J Com Neurol* 1990; 295: 624-61.
78. Nishijo H, Ono T, Nishino H. Single neuron responses in amygdala of alert monkey during complex sensory stimulation with affective significance. *J Neurosci* 1988; 8: 3570-83.
79. Zald DH, Lee JT, Fluegel KW, Pardo JE. Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. *Brain* 1998; 121: 1143-54.
80. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Ann Rev Neurosci* 1992; 15: 353-75.
81. Cho YK, Li CS, Smith DV. Taste responses of neurons of the hamster solitary nucleus are enhanced by lateral hypothalamic stimulation. *J Neurophysiol* 2002; 87: 1981-92.
82. Matsuo R, Shimizu N, Kusano K. Lateral hypothalamic modulation of oral sensory afferent activity in nucleus tractus solitarius neurons of rats. *J Neurosci* 1984; 4: 1201-7.
83. Lundy RF Jr, Norgren R. Activity in the hypothalamus, amygdala, and cortex generates bilateral and convergent modulation of pontine gustatory neurons. *J Neurophysiol* 2004; 91: 1143-7.
84. Lasiter PS, Glanzman DL, Mensah PA. Direct connectivity between pontine taste areas and gustatory neocortex in rat. *Brain Res* 1982; 234: 111-21.
85. Nakashima M, Uemura M, Yasui K, Ozaki HS, Tabata S, Taen A. An anterograde and retrograde tract-tracing study on the projections from the thalamic gustatory area in the rat: distribution of neurons projecting to the insular cortex and amygdaloid complex. *Neurosci Res* 2000; 36: 297-309.
86. Yamamoto T, Matsuo R, Kiyomitsu Y, Kitamura R. Taste responses of cortical neurons in freely ingesting rats. *J Neurophysiol* 1989; 61: 1244-58.
87. Yasoshima Y, Yamamoto T. Short-term and long-term excitability changes of the insular cortical neurons alter the acquisition of taste aversion learning in behaving rats. *Neurosci* 1998; 84: 1-5.
88. Escobar ML, Bermúdez-Rattoni F. Long-term potentiation in the insular cortex enhances conditioned taste aversion retention. *Brain Res* 2000; 852: 208-12.
89. Van der Kooy D, Koda LY, McGinty JF, Germen CR, Bloom FE. The organization of projections from the cortex, amygdala and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat. *J Com Neurol* 1984; 224: 1-24.

BASES NEURALES DEL APRENDIZAJE AVERSIVO GUSTATIVO: FORMACIÓN DE LAS REPRESENTACIONES GUSTATIVAS HEDÓNICAS ADQUIRIDAS

Resumen. Introducción. *El condicionamiento aversivo gustativo es una forma de aprendizaje asociativo en el que ciertas cualidades de un alimento (principalmente su sabor) se asocian con determinadas consecuencias viscerales negativas derivadas de su ingestión. El establecimiento de este aprendizaje depende de procesos*

BASES NEURONAIS DA APRENDIZAGEM AVERSIVA GUSTATIVA: FORMAÇÃO DAS REPRESENTAÇÕES GUSTATIVAS HEDÓNICAS ADQUIRIDAS

Resumo. Introdução. *O condicionamento aversivo gustativo é uma forma de aprendizagem associativa na qual certas qualidades de um alimento (principalmente o seu sabor) se associam a determinadas consequências viscerais negativas derivadas da sua ingestão. O estabelecimento desta aprendizagem depende de processos*

de integración gustativo-visceral llevados a cabo en el sistema nervioso central. Desarrollo. En el presente manuscrito se pretende ofrecer una visión global de los centros y conexiones más relevantes para la formación del aprendizaje aversivo gustativo (AAG). Conclusiones. Numerosos investigadores consideran que el nivel inicial de integración se sitúa en el núcleo parabraquial. A priori, podría considerarse que el AAG, dado su carácter básico y vital, se forma y completa a este nivel troncoencefálico, sin necesitar la intervención de estructuras superiores de procesamiento. No obstante, en la bibliografía sobre el AAG existe un amplio conjunto de datos, tanto neuroanatómicos como neuroconductuales, mediante los cuales parece evidenciarse que la formación del AAG requiere complejas interacciones entre el núcleo parabraquial y determinadas estructuras prosencefálicas, como la corteza insular o la amígdala, entre otras. [REV NEUROL 2006; 43: 25-31]

Palabras clave. Aprendizaje. Aversión. Convergencia gustativo-visceral. Gusto. Interocepción. Neurobiología.

de integração gustativo-visceral levados a cabo no sistema nervoso central. Desenvolvimento. No presente manuscrito pretende-se oferecer uma visão global dos centros e ligações mais relevantes para a formação da aprendizagem aversiva gustativa (AAG). Conclusões. Numerosos investigadores consideram que o nível inicial de integração se situa no núcleo parabraquial. A priori, poderia considerar-se que a AAG, dado o seu carácter básico e vital, se forma e completa a este nível troncoencefálico, sem necessitar da intervenção de estruturas superiores de processamento. Não obstante, na bibliografia sobre a AAG existe um amplo conjunto de dados, tanto neuroanatómicos como neurocondutais, mediante os quais parece evidenciar-se que a formação da AAG requer complexas interações entre o núcleo parabraquial e determinadas estruturas prosencefálicas, como o córtex insular ou amígdala, entre outras. [REV NEUROL 2006; 43: 25-31]

Palavras chave. Aprendizagem. Aversão. Convergência gustativo-visceral. Interocepção. Neurobiologia. Paladar.