

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

Fase cefálica y saciación a corto plazo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Filomena Molina Valero

DIRECTOR:

José Luis Pinillos

Madrid, 2015

R. 35 365

DE 613.2-008
MOL

UNIVERSIDAD DE MADRID

Facultad de Filosofía y Ciencias de la Educación

PSICOLOGIA



"FÁSE CEFALICA Y SACIACION A CORTO PLAZO"

Tesis para la obtención del grado de Doctor en Psicología

por

FILOMENA MOLINA VALERO

1.978

Director: Prof. Dr. J.L. Pinillos Diaz



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5311815351

DEDICATORIA

A mi madre y hermanos y a Amadeo

INDICE

<u>Cap.</u>	<u>Página</u>
Lista de Tablas	II
Lista de Figuras	III
Lista de Fotografías	IV
Agradecimientos	V
Publicaciones	VI
Resumen	VII
Introducción	1
I Antecedentes históricos y enmarcamiento del tema .	12
II Metodología: Técnicas experimentales	66
III Parte experimental:	
Experimento 1.- Ausencia de refuerzo interoceptivo a través de estímulos intragástricos nutritivos no fisiológicos	94
Experimento 2.- Rápidos efectos reforzantes con estímulos fisiológicos inyectados intragástricamente: Fase cefálica	104
Experimento 3.- Estudio de la fase gástrica en el comportamiento nutritivo	114
Experimento 4.- Efecto de instilaciones gástricas fisiológicas y no fisiológicas sobre el desdoblamiento de los ácidos grasos	128
Experimento 5.- Estudio de los efectos de instilaciones gástricas fisiológicas y no fisiológicas sobre el vaciado gástrico	139

<u>Cap.</u>	<u>Págs.</u>
Experimento 6.- Bulbectomía y consumición de sustancias naturales y predigeridas	149
Experimento 7.- Las eferencias olfatorias en una tarea de discriminación de nutrientes	167
Experimento 8.- Saciación y prealimentación intragástrica: Fase cefálica e intervalo de tiempo hasta la respuesta consumatoria	185
Experimento 9.- Función de los mecanorreceptores gástricos en la saciación a corto plazo	202
IV Discusión general: Conclusiones	218
V Bibliografía	238

LISTA DE TABLAS

<u>Tabla</u>		<u>Págs</u>
1	Consumición total diaria de los dos sabores durante los días sucesivos del Experimento 1	101
2	Consumición total diaria de los dos sabores durante los días sucesivos del Experimento 2	111
3	Consumición total diaria de los dos sabores durante los días sucesivos del Experimento 3	125
4	Porcentaje medio de ácidos grasos en función del tiempo de digestión	136
5	Volumen medio de contenidos gástricos en función del tiempo transcurrido después de consumición o intubación de dextrina	146
6	Ingestión total durante 6 horas de las dos sustancias ofrecidas a ratas bulbectomizadas .	160
7	Ingestión total durante 6 horas de las dos sustancias ofrecidas a ratas pseudobulbectomizadas	164
8	Cantidades totales ingeridas durante una hora en una prueba de selección de sustancias en animales bulbectomizados	178
9	Cantidades totales ingeridas durante una hora en una prueba de selección de sustancias en animales pseudobulbectomizados	182
10	Consumición media de una sustancia alimenticia a diferentes intervalos de tiempo después de una prealimentación intragástrica	199
11	Ingestión total durante los 15 minutos siguientes a extracciones gástricas de diferente volumen	215

LISTA DE FIGURAS

<u>Figura</u>		<u>Págs.</u>
1	Promedios de las cantidades de agua saboreada consumida por las ratas durante los días sucesivos del experimento 1	103
2	Cantidades medias de agua saboreada consumida por las ratas en los días sucesivos del experimento 2	113
3	Ingestiones medias de agua saboreada consumida durante los días sucesivos del experimento 3	127
4	Porcentaje medio de ácidos grasos en función del tiempo de digestión	138
5	Volumen de contenidos gástricos en función del tiempo posterior a ingestión oral o intubación vía fístula	148
6	Cantidades totales de dos sustancias ingeridas durante 6 horas por ratas bulbectomizadas	162
7	Cantidades totales de dos sustancias ingeridas durante 6 horas por ratas pseudobulbectomizadas	166
8	Cantidades totales de dos sustancias ingeridas durante una hora en una prueba de selección en ratas bulbectomizadas	180
9	Cantidades totales de dos sustancias ingeridas durante una hora en una prueba de selección en ratas pseudobulbectomizadas	184
10	Promedios de las cantidades ingeridas transcurridos varios intervalos de tiempo a continuación de una prealimentación intragástrica	201
11	Ingestiones totales de una sustancia nutritiva con posterioridad a extracciones gástricas de diferente volumen	217

LISTA DE FOTOGRAFÍAS

<u>Fotografía</u>		<u>Págs.</u>
1	Implantación de una fístula gástrica	70
2	Fístula gástrica ya implantada	72
3	Dos fístulas han sido introducidas en el estómago	74
4	Las dos fístulas afloran al exterior por el cuello del animal	76
5	Una sutura une las paredes de la cavidad abdominal	78
6	El animal en las cajas experimentales ..	80
7	Cajas especiales destinadas a la extracción de contenidos gástricos	82

AGRADECIMIENTOS

La autora agradece sinceramente a todas las personas que han contribuido de algún modo a la realización de esta Tesis: Al Profesor J.A. Deutsch, en cuyo Laboratorio de la Universidad de California, San Diego, fueron realizados estos experimentos. Al Profesor D.E. Moss de la Universidad de Texas, y al Profesor P.L. Roll, Departamento de Neurociencias de la Universidad de California, San Diego, quienes me enseñaron muchas de las técnicas y métodos utilizados en este estudio. A T. H. Thiel por su ayuda técnica en el Experimento nº 4; y especialmente al Profesor Pinillos quien me dirigió en los aspectos teóricos y la confección del manuscrito.

PUBLICACIONES

- A. Puerto, F. Molina, J. Rogers and D.E. Moss: "Phyostigmine-Induced Amnesia for an Escape Response 12 to 72 hours after Training". *Behavioral Biology*, 16, 85-90, 1.976.
- J.A. Deutsch, F. Molina and A. Puerto: "Conditioned Taste Aversion Caused by Palatable Nontoxic Nutrients". *Behavioral Biology*, 16, 161-164, 1.976.
- A. Puerto, J.A. Deutsch, F. Molina and P.L. Roll: "Rapid Discrimination of Rewarding Nutrient by the Upper Gastrointestinal Tract". *Science* 192, 485-487, 1.976.
- A. Puerto, J.A. Deutsch, F. Molina and P.L. Roll: "Rapid Rewarding Effects of Intragastric Injections". *Behavioral Biology*, 18, 123-234, 1.975.
- A. Puerto y F. Molina: "Sensitividad en el sistema Gastrointestinal". *Revista de Psicología General y Aplicada*, 146, 377-389, 1.977.
- F. Molina, T. Thiel, J.A. Deutsch and A. Puerto: "A Comparison Between some Digestive Processes after Eating and Gastric Loading in Rats". *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 7 (4): 347-351; 1.977.
- Puerto, A. and Molina, F.: Rapid rewarding interoceptive signals produced by carbohydrates, fats and proteins. (enviada para publicación).
- Puerto, A. and Molina, F.: The duodenum as a source of rapid rewarding visceral signals. (enviada para publicación).
- Molina, F. y Puerto, A.: Saciación y prealimentación intragástrica. Fase cefálica e intervalo de tiempo hasta la respuesta consumatoria. (Manuscrito en preparación).

RESUMEN DE LA TESIS

"Fase cefálica y saciación a corto plazo"

por

Filomena Molina Valero

Tesis para la obtención del grado de Dr. en Psicología
Universidad de Madrid, 1.978.

El objetivo principal de esta Tesis es el estudio de las bases biológicas de la saciación a corto plazo. Así, se postula que en la regulación de este comportamiento, son esenciales los mecanorreceptores de la mucosa gástrica, que entran en funcionamiento como consecuencia de la distensión resultante de la ingestión de alimentos.

Ahora bien, para un estudio adecuado de este sistema gastrointestinal, se requiere la presencia de la fase cefálica y los procesos neuroendocrinos que la caracterizan los cuales dan lugar a un comportamiento nutritivo normal. Sólo a través de ella, se obtiene refuerzo intragástrico; en su ausencia, la conducta animal es la típica de condicionamiento aversivo pero no de saciación.

La fase gástrica por sí sola no puede adaptar las sustancias nutritivas de modo que se provoque una estimu

lación fisiológica de los receptores gástricos. Más aún, la eliminación quirúrgica de uno solo de los factores cefálicos (el olfato), es suficiente para que la conducta normal se vea alterada.

Los resultados obtenidos en esta serie experimental permiten concluir que los factores orofaríngeos son fundamentales en Nutrición por el hecho de posibilitar la fase cefálica. Sin embargo, la saciación a corto plazo parece estar más en función de los receptores sensoriales gastrointestinales que con los mecanismos pregástricos u orofaríngeos.

Esta Tesis sugiere finalmente, pues, que las señales sensoriales de saciación de origen gástrico son enviadas al Sistema Nervioso Central mediante vía nerviosa, posiblemente a través de los mecanorreceptores vagales; asimismo, propone algunas de las posibles estructuras del Sistema Nervioso Central que pueden recibir y modular estas aferencias.

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Un área de investigación muy estudiada dentro de las ciencias biológicas del comportamiento es aquella que se refiere a los mecanismos que regulan la nutrición. Las razones de la importancia de este tema son de tipo pragmático; la humanidad tiene planteados una serie de problemas biológicos, clínicos y comportamentales para los que no existe una solución en la actualidad: obesidad, anorexia nerviosa, diabetes, ...

Dentro de toda la problemática general que plantea el estudio de la Nutrición, hay un aspecto que ha atraído la atención de muchos investigadores y que es el objeto de esta Tesis: las bases biológicas de la saciación, es decir, los factores que determinan que un animal cese en su conducta alimenticia.

Es preciso establecer que existe una saciación a corto plazo así como unos mecanismos que la regulan. Esta es la hipótesis central de la presente serie experimental. Con respecto a los mecanismos que la regulan, aquí se hipotetiza que la distensión gástrica es una variable fundamental y la señal sensorial que de ella surge es enviada al Sistema Nervioso Central a través de un mecanismo de carácter neural.

Para que este proceso sensorial ocurra, así como

para que haya un funcionamiento normal de los mecanismos viscerales esenciales en un comportamiento nutritivo este Tesis demuestra experimentalmente la necesidad de que los alimentos posean unos requisitos de carácter químico y fisiológico (Experimento nº 2); en su ausencia, se obtiene un comportamiento típico y característico del condicionamiento aversivo, pero no de Nutrición (Experimento nº 1).

Un estímulo nutritivo adecuado y por tanto esta diferencia en el comportamiento animal (mostrada a través del rechazo o aceptación de sustancias alimenticias inyectada intragástricamente y por tanto en ausencia de factores orofaríngeos) son consecuencia directa de la presencia o ausencia del llamado estímulo psíquico o fase cefálica de la Nutrición (Pavlov, 1.910; Grossman, 1.963), definida como la estimulación de secreciones en el canal alimenticio debido a estímulos procedentes del cerebro o por agentes que actúan sobre el Sistema Nervioso Central. Esta estimulación es principalmente desencadenada por la expectación o estimulación sensorial de los alimentos y sólo en grado mínimo por la presencia de comida en el interior de la cavidad gástrica (Wright, 1.976). Así pues, estos estímulos procedentes del medio externo al animal parecen ser esenciales: los factores gástricos por sí solos no son suficientes (Experimento nº 3) para llevar a cabo todos los procesos químicos y fisiológicos que se originan al comienzo de toda ingestión y que son

requisitos indispensables para dar lugar a un efecto reforzante en el comportamiento animal.

Una demostración de las diferencias bioquímicas y fisiológicas existentes entre los alimentos, resultado de la participación o exclusión de los procesos cefálicos, fue realizada en los Experimentos n^o 4 y n^o 5. Los resultados obtenidos indican que una serie de anormalidades digestivas se producen en ausencia de los factores cefálicos y que estas anormalidades pueden servir para explicar las reacciones aversivas encontradas en los animales.

El estudio experimental de algunos de los factores cefálicos es el objetivo de los experimentos n^o 6 y n^o 7. La eliminación quirúrgica de uno de estos, el olfato (que es el principal en la rata blanca), sería de gran utilidad para estudiar el comportamiento que los animales anósmicos muestran con respecto a sustancias que poseen todos los procesos fisiológicos y encimáticos que ellos no pueden aportar debido a su déficit olfatorio. Se sabe que animales bulbectomizados presentan un modelo de ingestión alimenticia diferente de los normales (Larue y Le Magnen, 1.971) pero no se conocen las causas de tal comportamiento. Es posible que la falta de una de las aferencias cefálicas sea decisiva en la selección de sustancias adecuadas, de modo que subsanen el déficit sensorial olfatorio, vehículo de la fase cefálica.

Puesto que la participación de la fase cefálica pare

ce ser esencial para el desencadenamiento de los procesos normales de la conducta nutritiva, interesaba delimitar el papel real que los factores orofaríngeos (esenciales en la fase psíquica o cefálica) juegan en el mecanismo de la saciación a corto plazo, es decir, en el cese de la conducta consumatoria (Experimento nº 8). La importancia de estos receptores orofaríngeos ha sido destacada por algunos autores. Nuestros resultados parecen estar a favor de que los factores cefálicos son esenciales en la totalidad de la regulación de ingestión alimenticia en lo referente a la variable refuerzo-aversión; sin su participación no se puede estudiar el fenómeno de la saciación. Sin embargo, la saciación a corto plazo está más relacionada con los receptores sensoriales gastrointestinales que con los mecanismos pregástricos u orofaríngeos. Estos factores son importantes por su contribución al desarrollo de todo el proceso digestivo, pero su papel en detener la conducta ingestiva parece ser nulo.

Más aún, si como puede comprobarse, la pérdida de una mínima cantidad de contenidos gástricos después de una comida da lugar a una nueva ingestión semejante en volumen, esa es la prueba de que los factores gástricos y no los cefálicos (que no han sido alterados) son los decisivos en llevar a cabo la detención en la consumición alimenticia (Experimento nº 9).

A todo lo largo de esta serie experimental se ha ex

cluido la participación de los factores orofaríngeos como determinantes de la saciación a corto plazo. Sin embargo dichos factores, como vehículos y posibilitadores de la fase cefálica contribuyen al proceso total de la ingestión de alimentos.

El tema de la saciación a corto plazo ha interesado a investigadores de distintas ramas de las ciencias biológicas: fisiólogos, endocrinólogos, farmacéuticos, expertos en nutrición, psicólogos, etc. que lo han estudiado de un modo unilateral. Es necesario una visión integral del fenómeno para poder llegar a unas conclusiones más comprensivas.

Todos los autores coinciden en que la saciación está bajo el control de múltiples factores y en que existe un número de señales fisiológicas que contribuyen a dicho control. Pero, qué señales son las relevantes?. Se han considerado tanto las señales preabsortivas como las postabsortivas. Puesto que se trata de saciación a corto plazo, las señales postabsortivas hay que descartarlas por razones de tiempo (Le Magnen, 1.972, Stunkard, 1.975).

Las características físicas y químicas de los alimentos ingeridos actúan como estímulos sensoriales sobre la superficie del tracto digestivo y ponen en funcionamiento una serie de mecanismos neurales y endocrinos que influyen sobre el comportamiento nutritivo. Tomando como base los lugares del tracto digestivo en donde los estímulos

alimenticios pueden actuar, se han estudiado los efectos preabsortivos de lo ingerido a tres niveles: pregástrico o cefálico, gástrico e intestinal. Aquí, en esta Tesis nos vamos a referir a los factores pregástricos u orofaríngeos como opuestos a los postgástricos o gastrointestinales.

Se ha enfatizado la importancia de los factores pregástricos para estimular la conducta alimenticia (Epstein 1.967; Snowdon, 1.969; Holman, 1.968). Sin embargo la técnica conocida como "Sham feeding" o alimentación ficticia pone en entredicho la hipótesis de que los factores orofaríngeos sean los que medien la saciedad.

Dicha técnica (usada como prueba de la fase cefálica) consiste en hacer ingerir alimentos a un animal de tal modo que no se acumulen en el estómago sino que son vertidos al exterior bien por una fístula esofágica (Pavlov, 1.910; Mook, 1.963) o gástrica (Young, Gibbs, Antin, Holt and Smith, 1.974; Smith, Gibbs and Young, 1.974). Un animal en esta situación, puede estar ingiriendo alimentos durante horas sin que dé muestras de saciedad (Young, Gibbs, Antin, Holt and Smith, 1.974). Este hecho parece sugerir que la terminación de la ingestión podría depender de mecanismos activados por la presencia de alimentos en el estómago y/o duodeno e incluso en el hígado. De aquí que muchos autores se hayan dedicado al estudio de las estructuras gástricas e intestinales. La prueba tradicional de la fase gástrica es el llamado

"Preloading" o alimentación intragástrica. Consiste en hacer instilaciones intragástricas de sustancias alimenticias en el volumen y velocidad similares a las que se dan en el curso de una comida normal. La literatura es amplia en este tipo de estudios y los resultados obtenidos de tales inyecciones gástricas muestran una reducción en la ingestión posterior; reducción interpretada como dependiendo del volumen inyectado (Janowitz and Grossman, 1.949; Smith and Duffy, 1.955; Jordan, 1.969) densidad (Mc Hugh, Moran and Barton, 1.975), osmolaridad (Mc Cleary, 1.953) y el tipo de administración de la carga intragástrica (Share et al, 1.952; Baile et al., 1.971; Quatermain et al., 1.971).

Aunque la reducción en la ingestión posterior debido a los efectos de la prealimentación intragástrica se haya interpretado como signo de saciedad, esto ha sido puesto en duda, si se tiene en cuenta una variable como el vaciado gástrico de las instilaciones intragástricas del intestino y hasta qué punto dichas instilaciones no producirán anomalías digestivas causando discomfort y malestar en el animal en lugar de saciación. Estas variables se han determinado como esenciales.

A fin de estudiar la contribución de los factores gástricos a la saciedad, también se ha utilizado una técnica consistente en usar balones intragástricos. Share, Martyniuk and Grossman (1.952) comprobaron que la introducción de un balón en el estómago inhibía la ingestión alimenticia. Esta inhibición podría deberse a factores de ca

rácter aversivo. Ningún experimento en los que se ve que la distensión gástrica inhibe el comer, distingue entre inhibición por discomfort o por saciedad (Smith and Gibbs, 1.976). Los resultados, pues, de la prealimentación intragástrica son confusos y difíciles de interpretar.

El estudio de la saciación a corto plazo se encuentra con unos problemas de solución conflictiva: los datos provenientes de la "alimentación ficticia" demuestran que los factores orofaríngeos no son los determinantes de la saciedad puesto que en tales experimentos se observa no-saciación (Pavlov, 1.910; Young, Gibbs, Antin, Holt and Smith, 1.974). El estudio de la contribución de los factores gastrointestinales a la saciación se hace inviable por plantearse los problemas arriba indicados (vaciamiento gástrico y aversión debido a anomalías digestivas). En los estudios sobre saciación se han de evitar estos problemas. Es necesario delimitar cuál es el cometido de los factores orofaríngeos en todo el proceso del comportamiento nutritivo; si dichos factores no son los determinantes de la saciedad, cuál es, pues, su función?. La eliminación de los factores cefálicos produce alteración de la secuencia alimenticia de modo que se enlentece el proceso digestivo al mismo tiempo que se acelera el vaciado gástrico, todo lo cual puede traducirse en una sensación de discomfort o malestar en los animales. Al mismo tiempo, ese vaciamiento rápido de los contenidos gástricos evita que los alimentos se acumulen en el estómago.

Conocidos los problemas que presentan las prealimen-
taciones intragástricas de sustancias, era de interés es-
tudar la función de los factores orofaríngeos en la sacia-
ción así como comprobar de modo directo si los factores
de distensión gastrointestinal son los responsables de que
la saciación a corto plazo ocurra.

A fin de responder experimentalmente a algunos pro-
blemas que el estudio de la saciación a corto plazo tiene
planteados, así como para aclarar el cometido de los fac-
tores orofaríngeos en el proceso normal de la nutrición,
en esta Tesis se han debido de usar varias técnicas expe-
rimentales introduciendo en ellas algunas modificaciones im-
portantes: se han utilizado las instilaciones intragástricas
de sustancias con una particularidad: tales sustancias ha-
bían sido previamente ingeridas por otros animales "do-
nantes". De este modo, los estímulos mecánicos y quími-
cos producidos por los alimentos inyectados eran lo más
aproximados posibles a los que desencadenan una ingestión
normal. Lo que los animales experimentales recibían co-
mo estímulo intragástrico era la mezcla de sustancias-se-
creciones digestivas que habían sido extraídas de otros ani-
males alimentados de modo normal. Esta modificación de
los alimentos usados como estímulos de las estructuras
gastrointestinales, posibilita el estudio de la saciación a cor-
to plazo puesto que se evitan las posibles anomalías
digestivas producidas por estímulos no adecuados fisiológi-
ca y enzimáticamente. Que tales sustancias así inyecta-
das son reforzantes se comprueba con un nuevo paradig

ma experimental (Deutsch, Molina and Puerto, 1.976) en el que la alimentación intragástrica es elegida voluntariamente (veáse Capítulo II). Esto permite que cada animal sea utilizado como su propio control. La comprobación de que los estímulos utilizados tradicionalmente para ser inyectados intragástricamente no son fisiológicos (y por tanto pueden producir reducción en la ingestión posterior debido a aversión y no a saciedad) se comprobó por dos métodos diferentes: retraso en la disociación de los productos alimenticios en sus diferentes elementos y la rapidez en el vaciado gástrico.

En los experimentos nº 6 y nº 7 se utilizó la técnica de bulbectomía por medio de una ablación de los bulbos olfatorios con la ayuda de un aparato estereotáxico y según las coordenadas de Koning and Klippel (1.963).

En uno de los experimentos se utilizó la técnica de alimentación ficticia introduciendo en ella algunas modificaciones: Se permite a los animales ingerir alimentos hasta llegar a saciación. A continuación se procede a extraer, vía fístula gástrica, parte de lo ingerido y se observa si se produce o no una nueva conducta ingestiva por parte del animal. El hecho de que todos los animales sin excepción volvieran a ingerir una cantidad aproximadamente igual a la extraída se interpreta como muestra de que los factores de distensión gastrointestinal son los determinantes de la saciación a corto plazo.

ANTECEDENTES HISTORICOS Y

ENMARCAMIENTO DEL TEMA

CAPITULO I

ANTECEDENTES HISTORICOS Y ENMARCAMIENTO DEL TEMA

Desde finales del siglo pasado y comienzos del presente existen estudios experimentales sobre los sistemas gastrointestinales y el Sistema Nervioso Central que aseguran la regulación y el control de la ingestión alimenticia. La literatura sobre el tema ha crecido considerablemente durante las tres últimas décadas: gracias a lo cual nuevos e importantes fenómenos han sido descritos. A pesar de esto, el sentir común de los especialistas en el tema es que este rápido desarrollo no ha contribuido a una aclaración total o incluso a una mejor comprensión de los mecanismos que toman parte en este proceso homeostático. Por el contrario, una descripción más extendida y detallada ha hecho más difícil la realización de una síntesis del problema.

Si a ello se añade la confusión existente en conceptos y terminología, así como diferencias metodológicas, los datos presentan muchas discrepancias reales o aparentes en los resultados experimentales y dichos resultados son siempre difíciles de comparar. Muchos datos considerados anteriormente como bien establecidos, han sido cuidadosamente discutidos y reexaminados, y así son pocos los resultados que en la actualidad parecen ser admitidos por la mayoría de los investigadores.

Por todo lo expuesto, y antes de intentar hacer una síntesis basada en los avances más recientes, parece importante aludir a las líneas generales, a la posición exacta que el tema ocupa hoy dentro de las ciencias fisiológicas identificando conceptos con el deseo de eliminar algunas de las causas principales que han conducido a esas falsas interpretaciones teóricas.

En el tema de la regulación y control del comportamiento nutritivo suelen estudiarse cuatro variables, a saber:

- I.- Regulación del total diario ingerido (24 horas).
- II.- Frecuencia de la ingestión o periodicidad de la consumición de alimentos.
- III.- Valor reforzante o aversivo de las sustancias de las sustancias utilizadas como estímulos del tracto gastrointestinal y que provoca en los animales una conducta de preferencia o rechazo hacia tales alimentos.
- IV.- Control de la cantidad a ingerir en una comida; es decir, el mecanismo responsable que hace al animal cesar en el curso de una ingestión (tamaño de las comidas).

Las tres primeras variables están relacionadas tanto con el tema del hambre como con el de la saciedad. En ellas se trata de analizar en su conjunto los mecanismos biológicos que intervienen en la regulación de la conducta motivada por la ingestión de alimentos, cuáles son

los determinantes de la frecuencia de las comidas y qué factores influyen en que unos alimentos sean preferidos y otros rechazados. Dichas variables están relacionadas igualmente con el tema de la saciación a corto y a largo plazo.

La cuarta variable trata única y exclusivamente del tema de la saciación a corto plazo, del estudio del mecanismo o mecanismos que determinan que un animal cese en la ingestión de un determinado alimento. El estudio de esta última variable es el tema principal de esta Tesis.

Para el desarrollo y comprensión de este tema es necesario enmarcarlo dentro de todo el proceso de la ingestión alimenticia, no pudiéndose olvidar el estudio de las tres variables, de las cuales comenzaremos por hacer un breve repaso histórico.

1) Primera variable:

La regulación de la ingestión alimenticia es un problema central en biología.

Como en todo proceso homeostático, hay que tener en cuenta dos aspectos, el comportamental y el fisiológico. De aquí la necesidad surgida en el estudio de este tema de integrar estudios provenientes de distintos campos de la Biología. Muchos especialistas (fisiólogos, endocrinólogos, expertos en nutrición, etc.) han hecho una fisiología decapitada, excluyendo la conducta. Otros, sin embargo, trabajando con respuestas comportamentales

han dejado fuera los aspectos fisiológicos.

Por medio del estudio de la regulación de la conducta ingestiva de alimentos, el vacío histórico existente entre la fisiología y la psicología tradicionales está siendo salvado y el estudio de comportamientos y regulaciones comportamentales se ha incluido definitivamente en las ciencias fisiológicas.

Conviene citar ahora a algunos de los autores clásicos más destacados en este tema:

1º) Pavlov. Esta Tesis está fundamentada en su obra, tan olvidada por autores actuales.

A Pavlov se debe el primer intento claro de armonización de la psicología y la fisiología de la Nutrición. Sus estudios sobre las glándulas digestivas marcan un hito tan importante que le hicieron merecer el Premio Nobel en 1.904. Pavlov (1.910) inició una serie de trabajos encaminados al estudio de las secreciones que se añaden a los alimentos al pasar estos por los distintos "laboratorios digestivos".

Se puede afirmar que Pavlov creó la fisiología moderna de la digestión. Inició una nueva metodología científica por medio de la cual demostró de modo definitivo la importancia del método experimental para el estudio de los mecanismos de los procesos digestivos y el funcionamiento de las glándulas digestivas. Sus trabajos están a

la base de las concepciones modernas sobre la regulación nerviosa y química de los procesos digestivos dando una idea clara del orden de sucesión de estos procesos en los diferentes niveles del canal digestivo. Dichos trabajos mostraron la dependencia que existe entre el carácter de la secreción de las diferentes glándulas y la naturaleza del excitante alimenticio.

El método quirúrgico utilizado por Pavlov fué uno de los más grandes hallazgos de las Ciencias Naturales del siglo XIX. Estudió los procesos fisiológicos directamente en el organismo del animal, sin causar ninguna anomalía en la integridad de las conexiones nerviosas y evitando toda perturbación en las relaciones normales del animal con su medio ambiente.

Las investigaciones de Pavlov y sus colegas sobre la fisiología de la digestión han hecho posible que aún los problemas más complicados de la regulación nerviosa refleja de las glándulas digestivas puedan ser estudiadas en detalle. A lo largo de sus trabajos experimentales Pavlov se encontró con el hecho de que las formas de regulación nerviosa de la secreción de las glándulas digestivas son a menudo condicionadas no sólo por factores puramente fisiológicos sino también por ciertos factores calificados de "Psíquicos". La siguiente circunstancia llamó su atención: el comportamiento reflejo de las glándulas existe no solo cuando hay contacto directo entre los excitantes alimenticios y las diferentes zonas sensibles del tu

bo digestivo de los animales, sino también cuando dichos excitantes quedan a distancia del animal y actúan sobre su sistema nervioso no por sus propiedades esenciales sino por sus propiedades secundarias. Esta acción a distancia se efectúa por un sistema de elementos sensoriales (o receptores) situados fuera del canal digestivo (vista, olfato, etc.).

Pavlov emprendió la investigación profunda de las formas particulares de la actividad secretora de las glándulas digestivas, formas que él denominó "secreción psíquica". Este término lo empleó en su libro "El trabajo de las glándulas digestivas" escrito en 1.897 (traducción inglesa, 1.910). En dicha obra expone detalladamente los casos más variados de secreción psíquica, planteándose más tarde la cuestión de si tal actividad se la podía considerar como actividad refleja.

Para demostrar que el funcionamiento de las glándulas digestivas está bajo control nervioso, utilizó varias técnicas: Una de ellas consistió en la que más tarde se llamaría esofagotomía. En esta preparación los alimentos pasan del esófago al exterior sin alcanzar el estómago. Esta es la técnica que posteriormente se ha generalizado para practicar la llamada "alimentación ficticia" o "sham feeding".

Otra técnica utilizada por Pavlov consiste en introducir una cánula metálica en el estómago a través de la pared abdominal. El animal es alimentado introduciendo di-

rectamente los alimentos en el estómago valiéndose de dicha cánula.

Con la primera preparación quirúrgica citada, podía aislar los receptores orofaríngeos; con la segunda los receptores gastrointestinales.

Durante la "alimentación ficticia" la secreción está presente mientras el animal ingiere alimentos, prolongándose incluso después de que dicho tipo de alimentación haya cesado. Dicha secreción es muy abundante y es recogida por medio de una cánula estomacal. Observó que esta secreción gástrica así obtenida podía servir para el tratamiento de enfermos que sufrían de insuficiencia funcional de las glándulas gástricas.

Las experiencias anteriores demostraron que el mero hecho de ingerir, incluso sin que los alimentos lleguen al estómago, provoca la excitación de las glándulas gástricas. Al seccionar el nervio vago, la comida no provoca ningún tipo de secreción gástrica. Por medio de esta preparación, pudo comprobarse asimismo que el mero hecho de desear ávidamente los alimentos es un estimulante constante y poderoso de las glándulas estomacales. Un alimento determinado no actúa como poderoso estimulante de secreciones si no es preferido por el animal, debiéndose admitir, pues, que en el acto de la ingestión el deseo del alimento (fenómeno de naturaleza psíquica) sirve de estimulante continuo y poderoso de las secreciones

gástricas. Con esto, Pavlov puso de manifiesto la significación fisiológica del apetito. Más aún, valiéndose de la segunda preparación quirúrgica, la introducción de un estimulante alimenticio natural en la cavidad gástrica de un perro por la cánula metálica, le hacía permanecer allí sin sufrir la menor transformación y sin provocar la menor secreción. Por el contrario, si el mismo alimento era ingerido por el animal, la secreción psíquica ejercía una acción química sobre los componentes del alimento, el cual era digerido de forma habitual. Las sustancias obtenidas a partir de los componentes así transformados, ejercen a su vez una acción excitante sobre las glándulas gastrointestinales continuando de este modo el trabajo comenzado por la fase psíquica, primer estimulante de las glándulas, que al llegar a esta etapa comienza a disminuir.

Los trabajos de Pavlov sobre las glándulas digestivas han sido continuados por sus alumnos. Bykov (1.949) aseguró que la secreción gástrica es producida por la conjunción de una complejidad de reflejos condicionados e incondicionados. La secreción que resulta de la estimulación de los receptores orales da lugar a un reflejo incondicionado, pero al mismo tiempo provoca una serie de reflejos condicionados conectados con la acción de los alimentos sobre el sabor, olor, vista, etc... Esta primera fase de la secreción gástrica fué llamada por Bykov "fase compleja-refleja"; a la segunda fase, que es la que tiene

lugar cuando los alimentos están en contacto con la cavidad gastrointestinal, la llamó "fase neuroquímica".

Autores posteriores han acordado denominar a la fase psíquica con el nombre de fase cefálica (Grossman 1.963; Lin y Alphin, 1.958; Skala y Masek, 1.975) y a la fase neuroquímica con el nombre de fase gástrica (Grossman, 1.967). Todos los autores están de acuerdo en que existe también una fase intestinal de la secreción gástrica (Grossman, 1.967) y de la digestión (Smith and Gibbs, 1.976), aunque Pavlov no le prestara demasiada atención.

Los estudios hechos por Pavlov en animales vagotomizados permitieron concluir que la fase cefálica es eminentemente nerviosa, mientras que la fase gástrica es más bien de naturaleza humoral; se ha sabido más tarde que la hormona gastrina es fundamental. Dicha hormona es segregada por la mucosa de la región pilórica del estómago. Uvnäs (1.942) demostró que dicha región pilórica es esencial en la fase cefálica de la secreción gástrica: al practicar una resección quirúrgica en esa región estomacal, se producía una consecuente reducción de la secreción psíquica. Uvnäs concluyó que los agentes humorales y nerviosos que actúan en las fases cefálica y gástrica posiblemente sean los mismos, puesto que la liberación de la hormona gastrina está también bajo el control del nervio vago.

El significado de la fase cefálica ha sido también pues

to de manifiesto en estudios de casos clínicos. Sujetos que tenían que ser alimentados vía fístula gástrica mostraban el deseo de realizar la respuesta consumatoria antes de que los alimentos fueran colocados directamente en el estómago (Wolf y Wolf, 1.947).

Hemos hecho hincapié sobre las aportaciones que la fisiología ha hecho al estudio de la regulación de ingestión alimenticia porque según se observa en la literatura posterior no se tienen en consideración tales aportaciones y, como se verá más adelante, son fundamentales en esta Tesis.

2º) El segundo pilar histórico sobre los que esta Tesis se basa, viene del campo de la Motivación y del Aprendizaje. Uno de los autores que más se han interesado por este tipo de problemas fué Cannon (1.912) quien consideró el hambre como el resultado de una serie de contracciones estomacales; y la saciedad como alivio en dichas contracciones. Este punto de vista, vigente durante años, ha sido rebatido por medio de diferentes estudios experimentales como han sido los estudios de vagotomías en animales (Morgan y Morgan, 1.040; Harris, Ivy and Searle, 1.947) y en humanos (Grossman, Commins and Ivy, 1.947). Tales estudios indican que la denervación del estómago no afecta a la regulación de la ingestión alimenticia o a la sensación de apetito. La vagotomía (que elimina las contracciones estomacales) no disminuye las sensaciones de hambre puesto que sujetos vagotomizados re

gulan bien la ingestión de alimentos (Snowdon, 1.970). Otra de las críticas a esta teoría periférica tiene su origen en los estudios de casos clínicos de individuos a quienes se les ha extirpado el estómago (Wangestein y Carlsson, 1.931). Dichos pacientes muestran un apetito normal y son capaces de regular su ingestión dentro de unos límites normales.

Como se verá más adelante, esta Tesis no defiende la teoría periférica motora de la regulación alimenticia. Sí considera que los factores gastrointestinales tienen una función en la saciación a corto plazo.

3^o) Tercer pilar histórico. Está representado por el importante avance que los trabajos experimentales de Richter suponen en el estudio de la regulación alimenticia. Richter (1.942) postuló que la saciedad podría consistir en la restauración del equilibrio homeostático alimenticio que los animales serían capaces de autoregular cuando en su dieta alimenticia se les diera a escoger entre varios componentes dietéticos. Su punto de partida fué el efecto ejercido por la adrenalectomía sobre el apetito por cloruro de sodio en la rata (Richter, 1.936).

El mecanismo del "hambre específica" para Richter radica en un aumento en la sensibilidad gustativa por la sustancia preferida. Richter puso de manifiesto que los cambios en las diferentes cantidades de sustancias ingeridas ocurrían de acuerdo con las previas restricciones en la dieta, cambios de temperatura, extirpación de las glán

dulas endocrinas, etc...

Estudios posteriores (Maier, Zahorik and Albin, 1.971 Rozin and Kalat, 1.971) corroboran que los animales carentes de un determinado componente alimenticio eligen aquella sustancia que contiene el componente en que ellos son deficitarios.

Este punto de vista entronca con la teoría del Aprendizaje de Hull (1.943) la cual postula que toda reducción de la necesidad o pulsión es por sí misma reforzante.

En contra de esta formulación surge la teoría hedonista (Young, 1.969; Pfaffman, 1.960; Cabanac, 1.971) asegurando que sólo poseen propiedades reforzantes aquellos estímulos que producen un estado de placer en el organismo; así pues, tanto el comienzo como la terminación de la conducta ingestiva están en función del placer o displacer que los alimentos desencadenan al pasar por las cavidades orofaríngeas. Basándose en esto, Booth (1.972) señala que el final de una comida vendría determinado por un componente aversivo.

4º) La teoría hedonista no ha podido igualar la preponderancia de una visión homeostática del problema. Así, basándose en la generalización de los procesos homeostáticos iniciada por Richter, han surgido una serie de teorías explicativas de los factores esenciales en la regulación de ingestión de alimentos. Dichas teorías defienden que la ingestión se inicia por descenso en el nivel de ciegr

tos metabolitos en la sangre (glucosa, aminoácidos, etc.) o desequilibrio de ciertos procesos fisiológicos (temperatura, distensión, etc.).

La teoría glucoestática propuesta por J. Mayer (1.952) es la mejor conocida. Según esta teoría, la ingestión se inicia cuando el nivel de glucosa en la sangre decrece y termina con la elevación de dicho nivel. Esta hipótesis sostiene que el Sistema Nervioso Central posee "glucorreceptores" sensibles a la concentración de azúcar en la sangre iniciándose la ingestión de alimentos cada vez que el nivel absoluto de azúcar desciende por debajo de un valor mínimo. Esta hipótesis quedó invalidada al no poder explicar fenómenos tan conocidos como el hambre característica de los diabéticos (a pesar de poseer un alto nivel de glucosa en la sangre) y otras formas de obesidad patológica en las que los niveles de glucosa sanguínea son anormalmente elevados.

A la vista de estos hechos Mayer (1.953 y 1.955) ha propuesto que una variable más válida sería la de utilización de glucosa, medida a través de la diferencia de concentración existente entre la sangre arterial y la venosa. Por tanto, la teoría glucoestática así modificada, establece que los glucorreceptores deberán ser sensibles principalmente a la utilización de glucosa. Una baja utilización de glucosa inicia una actividad neural que provoca sensación de hambre y por tanto ingestión. Alta utilización de glucosa, en cambio, inhibe dicha actividad neural y hace

cesar la conducta ingestiva.

La teoría glucoestática ha gozado de un amplio apoyo experimental y teórico. Es una teoría atractiva al relacionar los mecanismos de regulación centrales con los procesos metabólicos que determinan el balance homeostático del organismo. Sin embargo no ha sido una teoría completamente satisfactoria. El hecho de que el comienzo de la saciedad (medido por el cese en la ingestión de alimentos) preceda a menudo a la absorción de una cantidad de glucosa suficiente para afectar de modo significativo a la disponibilidad de azúcar en el cerebro, ha planteado un problema de difícil solución a la teoría glucoestática: es de dominio común que la saciación ocurre mucho antes de que los alimentos sean absorbidos y hayan pasado a la sangre (Le Magnen, 1.972; Stunkard, 1.975). Experimentalmente ha quedado demostrado con frecuencia que la teoría glucoestática no es completamente válida como explicación de la saciedad a corto plazo. Así, y a modo de ejemplo, en un estudio realizado con ratas parabióticas cuyos intestinos habían sido cruzados (Koopmans, 1.972) se observó que el nivel de glucosa absorbida no correlacionaba con la cantidad de alimentos ingeridos posteriormente.

Las pruebas experimentales que demuestren una regulación exclusivamente glucoestática de la alimentación a corto plazo, están lejos de ser aceptadas unánimemente. Incluso la propia hipótesis de los glucorreceptores está siendo puesta en duda en la actualidad. Parece ser que

el cerebro contiene glucorreceptores; pero tanto su localización como su contribución a la conducta ingestiva siguen siendo hechos desconocidos (Mogenson, 1.976).

Por esta razón, no se han dejado de explorar otras posibilidades. Una de estas es la teoría hepática, una variante de la glucoestática, defendida por Russek (1.971). Se basa en la existencia de glucorreceptores hepáticos (Russek, 1.963; Nijima, 1.969) y explica la saciación como resultado de la actividad de dichos glucorreceptores. La saciación, que ocurre antes de que la absorción tenga lugar, es explicada como la posible consecuencia de un mecanismo reflejo.

Esta variante está siendo muy estudiada en la actualidad sin que se haya llegado todavía a una conclusión definitiva. Hay varios experimentos recientes en los que se muestra que las infusiones de glucosa en el sistema hepático-porta no reducen la ingestión (Vander Weele, Novin, Rezek and Sanderson, 1.974; Yin and Tsai, 1.973) y por lo tanto ponen en duda la hipótesis hepática. La existencia demostrada de receptores hepáticos (Nijima, 1.969) que envían señales al hipotálamo vía vago (Novin, 1.976) no implica necesariamente que tales receptores sean decisivos en regular la conducta nutritiva (Strubbe and Steffens, 1.977).

Teoría termostática.- Esta teoría sugiere que los animales ingieren alimentos para mantener un nivel térmico adecuado (Mayer y Thomas, 1.967; Brobeck, 1.960; Hamilton 1.963; Thomas y Mayer, 1.968).

Se ha podido comprobar que animales saciados comen después de un enfriamiento en el área preóptica del hipotálamo. Calentando dicha área, en cambio, se inhibe la ingestión (Anderson y Larson, 1.961). Ha quedado establecido así una posible correlación entre la temperatura de algunas partes del hipotálamo y la ingestión de alimentos. Esta relación ha sido sin embargo rechazada. Animales experimentales mostraban un comportamiento típico de saciación independientemente de la temperatura de los alimentos (calientes o fríos) a pesar de que los alimentos fríos hacían descender la temperatura del hipotálamo (Grossman and Rechtschaffen, 1.967).

Se puede concluir que, aunque la temperatura puede afectar a la ingestión, no es ni mucho menos la principal o única variable reguladora de tal tipo de conducta. A ello hay que añadir experimentos (Kennedy, 1.953; Wooley and Wooley, 1.975) que demuestran que el número de calorías no tiene efecto sobre la regulación de la ingestión de alimentos.

Teoría lipostática. - Defendida por Kennedy (1.953) Mayer (1.955) y en la actualidad por Garrow (1.975). Propone que la saciación consiste en el aumento de reservas de grasa corporal. Esta teoría ha sido utilizada como explicación de la saciación a largo plazo ya que el hecho de que los animales sean capaces de regular su peso corporal es difícil de explicar por las teorías glucostática o termostática. Se cita el caso, por ejemplo, de ratas que

han sido artificialmente engordadas, bien por medio de la administración de insulina (Hoebel and Teitelbaum, 1.966) bien por excesiva alimentación intubada (Conh and Joseph 1.962), cuando pasan a una situación de alimentación "ad libitum" dichos animales decrecen su ingestión hasta alcanzar un peso corporal normal (Teitelbaum, 1.962). A partir de aquí, su alimentación es semejante a la de animales controles.

Teoría aminotática.- Sugerida por Frazier (1.947). Para sus defensores (Mellinkoof, 1.956: Harper, 1.976), la saciación está relacionada con el aumento del nivel de aminoácidos que han sido transferidos a la sangre. Sin embargo, la variable fundamental en el metabolismo de las proteínas que inicie el proceso para reducir la ingestión, no ha sido todavía identificado. En cuanto al lugar de iniciación de este mecanismo, se propone que sea el cerebro (Leung and Rogers, 1.969).

Teoría osmótica.- Sólo aplicable a saciación a corto plazo. Defendida por Mc Cleary (1.953) y Schwarzbaum and Ward (1.958). Posteriormente Jacobs (1.964) mostró que los factores osmóticos no están implicados en el mecanismo de la saciedad.

II) Segunda variable:

Frecuencia de ingestión o periodicidad en la consumo de alimentos.

Puesto que esta Tesis se ocupa de los mecanismos que determinan la saciación a corto plazo, es decir, del

tamaño mayor o menor de la ingestión, es necesario hacer referencia a una variable muy relacionada con la anterior: el intervalo entre una ingestión y otra. Una serie de interrelaciones han sido observadas entre el tamaño de las comidas y el intervalo entre las mismas (Le Magnen and Tallon, 1.963; Le Magnen and Devos, 1.970). Estos autores han demostrado que la cantidad de alimentos tomada en una comida, no correlaciona significativamente con el intervalo de tiempo que precede a dicha comida aunque sí hay una alta correlación entre el tamaño de una ingestión y el intervalo que le sigue hasta que otra comida tiene lugar. En otras palabras, lo que es regulado es el intervalo entre comidas pero no el tamaño de las mismas. O lo que es lo mismo, que en el control de ingestión alimenticia, el hambre es controlada precisamente, la saciedad sólo de modo aproximado.

Esta imprecisión respecto al tiempo que puede durar la saciedad ha sugerido a algunos autores que los factores humorales no sean los que determinen el cese de la ingestión, sino que el mecanismo más probable sea de tipo neural (ej. distensión gástrica) (Stunkard, 1.975). Y su argumento es el siguiente: Puesto que los intervalos entre comidas son siempre imprecisos, la regulación de la conducta nutritiva no se puede realizar a base de este mecanismo; dicha regulación tiene que descansar en el control del tamaño de las ingestiones. Este mecanismo es el que aporta la mayor contribución a la regulación total de la in

gestión alimenticia. Esta aportación no la puede hacer sobre la base de unos mecanismos humorales en un tiempo indeterminado antes de su completa absorción. Luego los mecanismos de control del tamaño de las comidas (o el dejar de ingerir) han de ser necesariamente neurales.

Un argumento similar parece presentar Le Magnen (1.971) yendo incluso un poco más lejos en sus conclusiones: Este autor opina que al no haber relación entre el tamaño de una comida y el tiempo que el animal ha estado saciado, necesariamente el mecanismo de saciación a corto plazo (que controla el tamaño de la comida) ha de ser diferente al del de la saciación a largo plazo (el que mantiene a un animal saciado). Si en este último intervienen acontecimientos de tipo metabólico, los que intervienen en el primero posiblemente son nerviosos.

Más aún el mismo hecho de la relación observada entre el tamaño de la ingestión y el periodo postprandial, sugiere que el mecanismo que pone fin a una comida no tiene por qué estar influido por el valor calórico de los alimentos ingeridos. Entonces, solo las acciones orosensoriales y gástricas de la comida podrían determinar el tamaño de una ingestión.

III) Tercera variable:

Estudio de la dicotomía Refuerzo-Aversión.

El descubrimiento de lo que se ha acordado en llamar Condicionamiento Aversivo y el carácter universal de

dicho fenómeno ha hecho necesario reinterpretar experimentos considerados anteriormente como clásicos en Nutrición y estudiar los factores que regulan la aproximación-evitación a determinados alimentos en ciertas condiciones experimentales.

Un sabor neutro o positivo se puede convertir en aversivo si su ingestión es seguida de la administración de ciertas sustancias. Estas sustancias que producen aversión suelen ser fármacos no palatables como Las sales de Litio (Nachman, 1.963 y 1.970) o la apomorfina (García Ervin and Koelling, 1.966). Sin embargo recientemente Deutsch, Molina and Puerto (1.976) encontraron que pequeñas inyecciones gástricas de una sustancia palatable, no tóxica (aceite de sésame) puede producir aversión a sabores nuevos o familiares en ratas. Este experimento muestra aversión incluso a agua por medio de pequeñas inyecciones de aceite de sésame, un alimento que las ratas normalmente ingieren incluso en presencia de su comida habitual. El fenómeno fué observado cuando el aceite era inyectado al mismo tiempo que los animales ingerían un sabor nuevo. Su efecto pareció tan profundo que se intentó producir Condicionamiento Aversivo a agua (esencial para la supervivencia del animal). Es sabido que los sabores familiares no son fácilmente condicionables (Revusky and Bedarf, 1.967; Revusky and García, 1.970; Nachman, 1.970; Maier, Zahorik and Albin, 1.971). Este hallazgo puede ser de interés ya que la técnica de inyec

tar sustancias nutritivas directamente en el estómago o en el duodeno ha sido muy usada. Si tal técnica puede producir aversión condicionada, el hecho de que tales inyecciones reduzcan a menudo la ingestión posterior de comida, puede no ser debido solamente a saciación como hasta aquí se había asumido. En la mayoría de las pruebas experimentales conocidas hasta ahora, se observa una falta de datos que sirvan de control para una posible aversión. Así pues, la aversión condicionada por medio de inyecciones intragástricas de sustancias nutritivas palatables parece tener implicaciones importantes en el estudio de la saciación del hambre. El descenso en la ingestión posterior (variable dependiente) ha sido interpretado como índice de saciación producida por la prealimentación intragástrica o intraduodenal (Balagura and Coscina, 1.969; Berkun, Kessen and Miller, 1.952; Booth, 1.972; Ehlman, Albert and Jamieson, 1.971; Holman, 1.968; Houtp and Houtp, 1.975; Houtp and Epstein, 1.973; Kohn, 1.951; Mc Cleary, 1.953; Quatermain, Kisslef, Shapiro and Miller, 1.971; Satinof and Stanley, 1.963; Schwartzbaum and Ward, 1.958; Smith and Duffy, 1.957; Smith, Gibbs and Young, 1.974; Snowdon, 1.975; Yin and Tsai, 1.973)

Las conclusiones de aquí derivadas han originado numerosas teorías de la saciación del hambre; entre los mecanismos propuestos para la depresión de ingestión alimenticia después de prealimentación gástrica, cabe mencionar la estimulación de los receptores gástricos, a saber: me-

canorreceptores (Grossman, 1.955), osmorreceptores (Harper and Spivey, 1.958), quimorreceptores (Baile and Pfander, 1.966) así como la de los glucorreceptores hepáticos (Russek and Stevenson, 1.972) y secreción de una hormona gastrointestinal como colecistokinina-pancreozimina (Gibbs, Young and Smith, 1.973).

Cabe aquí destacar la figura de Neal Miller, uno de los pocos investigadores que han comprendido la importancia capital de esta variable aversión-refuerzo. Este autor (Miller and Kessen, 1.952) demostró que la inyección intragástrica de la sustancia nutritiva usada por Kohn (1.951) y Berkun, Kessen and Miller (1.952) tenía propiedades reforzantes. Sus resultados, sin embargo, han sido más tarde puestos en duda por Holman (1.968). Existe coincidencia en decir que, así como la aversión condicionada a sabores es muy fácil de obtener, no ocurre igual con las preferencias condicionadas de sabores, es decir, refuerzo. Hay quien concluye (Rozin and Kalat 1.971) que este tipo de experimentos se han hecho siempre con ratas, quizá porque la rata esté mejor preparada para aprender aversiones que preferencias. No obstante Holman (1.968) ha demostrado un débil efecto reforzante de las sustancias usadas por Miller and Kessen (1.952) utilizando un diseño experimental diferente.

En resumen, la relativa efectividad de sustancias intragástricamente inyectadas en producir reducción de ingestión, es hasta el momento una medida enormemente confusa.

Por supuesto el argumento anterior no es aplicable si se piensa que a la base del mecanismo de saciación del hambre hay alguna señal de tipo aversivo al organismo (Booth, 1.976). Pero tal teoría debería distinguir entre: 1) las señales aversivas normales que producen saciación; 2) las señales debidas a la inyección intragástrica directa, puesto que ha sido demostrado que una sustancia palatable oralmente, produce aversión cuando es inyectada directamente en el estómago (Deutsch, Molina and Puerto, 1.976) y 3) los efectos reforzantes y no aversivos que toda ingestión normal produce.

Si por otra parte se piensa que la saciación se debe total o parcialmente a factores positivos, la prealimentación intragástrica clásica de una sustancia, no debe ser considerada como la manera más conveniente para estudiarla. La creencia actual (aunque no se exprese claramente) es que los experimentos que utilizan prealimentación intragástrica producen consecuencias aversivas y que la saciación no es necesariamente la única consecuencia de tales inyecciones (Deutsch, Molina and Puerto, 1.976).

Esta Tesis intenta demostrar experimentalmente que el fenómeno de la saciación no puede ser estudiado si se eliminan los factores cefálicos. Las inyecciones intragástricas tradicionalmente utilizadas para el estudio de la saciación, han excluido dichos factores, olvidando la impor-

tancia de la fase cefálica o psíquica preconizada por Pavlov hace casi un siglo. Ya hemos expuesto que Pavlov (1.910) comprobó que la ingestión de alimentos, o simplemente el mero hecho de olerlos, produce en los animales una respuesta secretora gástrica que está mediada por el nervio vago, ya que la sección de dicho nervio hace desaparecer tal tipo de secreción; también que esta secreción no aparece si los alimentos son colocados directamente en el estómago. En este caso, al igual que en los animales vagotomizados, se desencadena otro tipo de secreción gástrica más débil y de aparición más tardía, cuyo principal estímulo es la acción de las propiedades químicas de los alimentos en contacto con la mucosa digestiva y no a la directa acción del nervio vago (Guillepie, 1.969; Bardhan, 1.973). Esta fase fué llamada por Pavlov fase neuroquímica y autores posteriores la denominan fase gástrica (Crossman, 1.968; Smith and Gibbs 1.976). Se ha sugerido que así como en la fase cefálica el factor principal desencadenante de la secreción es el nervio vago, en la fase gástrica el papel más importante es desempeñado por la hormona gastrina, en cuya liberación intervienen tanto el nervio vago (Olbe, 1.963 y 1.974) como los nervios intrínsecos del estómago (Wohlrabe and Kelly, 1.958). La gastrina de este modo liberada, actúa a su vez sobre las glándulas secretoras de ácido y entonces, es cuando se produce este segundo tipo de secreción gástrica.

Según todo esto, la falta de fase cefálica (que lógi-

camente conllevan las sustancias intragástricamente inyectadas) es una característica típica de los experimentos citados más arriba. No obstante y puesto que el experimento de Holman (1.968) es el único caso conocido de refuerzo intragástrico, se procedió a la repetición del mismo (Puerto y Molina, resultados no publicados); los resultados fueron negativos: fué observada en los animales una tendencia a evitar los sabores asociados con dietas inyectadas intragástricamente; es decir aparecía una vez más un comportamiento típico de Condicionamiento Aversivo. Una posible explicación del desacuerdo existente entre los datos de Holman y los obtenidos al repetir su experimento, podrían radicar en el hecho de que los animales de Holman habían tenido experiencia previa con la dieta (la habían ingerido oralmente durante el entrenamiento) que luego habría de ser inyectada directamente en el estómago. Este hecho es importante: podría permitir a las ratas reconocer las sustancias nutritivas, no en función de un mecanismo puramente gastrointestinal, sino por medio de postefectos asociados a factores orofaríngeos y producidos por la dieta previamente ingerida. En la repetición del experimento de Holman la única modificación fué la supresión del periodo de familiarización oral con la dieta. Esto fué suficiente para la obtención de resultados negativos.

La obtención de refuerzo intragástrico, utilizando el mismo paradigma experimental de Holman (Puerto, Deutsch Molina and Roll, 1.976) estuvo supeditada al uso de sus-

tancias predigeridas que incluyen la fase cefálica.

Estos datos están de acuerdo con los obtenidos por otros autores (Cytawa, Luszawska, Schoenborn and Zajac, 1.972; Cytawa, Frydrychowski and Trojnar, 1.977 Cytawa, Luszawska and Trojnar, 1.977) quienes aseguran no haber conseguido formar una respuesta instrumental condicionada mediante la técnica de inyecciones intragástricas. Sus resultados, sin embargo, son positivos cuando se trata de ingestión oral o cuando los animales han sido transferidos de la situación de alimentación oral a la de alimentación intragástrica.

El tracto gastrointestinal parece estar dotado de ciertos mecanismos capaces de detectar rápidamente la llegada de sustancias aversivas (Chernigovskii, 1.963) o reforzantes (Puerto, 1.977).

Chernigovskii (1.963) demostró esta posibilidad de rápida aversión de origen intragástrico en perros. Ciertas mezclas de leche y sal, pero no todas, eran rehusadas por animales que habían sido inyectados intragástricamente con una solución hipertónica de Cloruro de Sodio (5%). Los animales aceptaban voluntariamente las mismas mezclas en ausencia de inyecciones intragástricas. Estos experimentos se llevaban a cabo en sesiones de menos de 10 minutos. Chernigovskii concluyó lo siguiente: 1) El efecto no se debía a absorción, dado el corto espacio de tiempo que duraba la sesión experimental. 2) tampoco se debía a distensión, puesto que leche intragástricamente in

yectada no tenía efecto ninguno. 3) no se podía atribuir a osmorreceptores, ya que glucosa, de la misma osmolaridad, no producía el cambio de selección normal. 4) la mejor explicación al fenómeno la brindaban los quimorreceptores de la mucosa estomacal. 5) el fenómeno era mediado por el nervio vago; una vagotomía hace a los animales comportarse como si no hubieran sido inyectados con Cloruro Sódico. 6) ocurre en un plazo de tiempo muy rápido. 7) es reversible; el hecho de extraer del estómago el Cloruro de Sodio da como resultado una vuelta de los animales al orden de selección previo.

Mecanismos similares para el caso de sustancias reforzantes han sido descritos por Puerto (1977). Dichos mecanismos son capaces de atraer al animal hacia estímulos reforzantes. Tal capacidad parece también estar mediada por los quimorreceptores gástricos capaces de detectar sustancias nutritivas en ausencia de señales orofaríngeas o nasales.

Tanto los mecanismos de aversión como los de refuerzo parecen estar mediados por el nervio vago, a través del cual las señales interoceptivas son enviadas al Sistema Nervioso Central. No se conoce, sin embargo si ambos mecanismos son idénticos y utilizan las mismas vías nerviosas. Tampoco se han identificado hasta el momento los lugares del Sistema Nervioso Central en donde dichas aferencias terminan.

IV) Cuarta variable

Una cuarta variable a tener en cuenta es la conducta motivada de ingestión alimenticia es aquella que se refiere a los mecanismos fisiológicos que ponen fin a la ingestión. Este es un tema muy controvertido y en el que abundan los datos experimentales en favor de un determinado mecanismo u otro, pero cuya solución definitiva aceptada por todos, parece lejana.

Durante muchos años las señales de saciedad estuvieron asociadas a las tres teorías clásicas (glucostática, termostática y lipostática) a las que se habrían de unir otras (las teorías aminostática, osmostática, etc...). En la actualidad se estudian otros posibles mecanismos que pueden influir en el cese de ingestión alimenticia: flujo de energía (Booth, 1.976), hormonas duodenales (Smith, 1.974), distensión gástrica (Sharma, 1.969), reservas hepáticas de energía (Russek, 1.975), insulina (Woods, 1.972), factores orofaríngeos (Le Magnen, 1.974), etc.

Bajo el término de saciación a corto plazo se entiende la llamada saciedad comportamental (behavioral satiety) y que se manifiesta en el rehusar seguir tomando alimentos. Este tipo de saciedad es diferente a la saciedad orgánica, identificada por algunos con el nivel de glucosa en la sangre por ejemplo. Esta última es la saciedad real y la que mantiene al animal sin necesidad de ingerir alimentos por un cierto periodo de tiempo (Le Magnen, 1.972).

Son muchos los autores que están de acuerdo en ad

mitir esta visión dual de la saciedad, a corto y a largo plazo (Panksepp, 1.974; Wooley, 1.976); es decir, un mecanismo que detenga la ingestión y otro diferente que regule el peso corporal; este último explicaría el hecho de que animales que han sido alimentados en exceso o en defecto, lleguen a alcanzar un peso corporal normal en el momento en que se les pone en una situación alimenticia "ad libitum" (Wooley, 1.976).

Algunos autores (Anokin and Sudokov, 1.966) han llamado al primer mecanismo saciedad "sensorial" o "primaria" teniendo como base mecanismos de tipo neural y que parecen entrar en funcionamiento al estimular los receptores orales o estomacales. Al segundo tipo de saciación le llaman "metabólica" o "secundaria", basada según ellos en reflejos interoceptivos incondicionados y reacciones humorales, efectuándose con menor participación del Sistema Nervioso Central (Bulygin, 1.963).

En animales vagotomizados, algunos autores (Snowdon 1.970; Novin, 1.976; Vander Weele, 1.976) han comprobado una perturbación en el mecanismo de saciedad a corto plazo quedando intacto el segundo mecanismo o de saciación a largo plazo.

Revisando brevemente el tema, algunos autores piensan que, aunque ambos mecanismos de saciedad parecen ser distintos, sin embargo pueden ser complementarios. Según dichos autores la regulación ingestiva a corto plazo no actúa por sí sola; necesita una posible compensación

a través de la regulación de los intervalos entre comidas (que para Le Magnen (1.969) es la saciedad estática o a largo plazo). A esto se ha acordado llamar "aprendizaje alimenticio" (Le Magnen, 1.972).

Ahora bien, esta Tesis tiene por objeto el estudio del llamado primer tipo de saciación y los mecanismos periféricos que la regulan. Ciertos estudiosos del tema la han considerado como un mecanismo reforzante debido al alivio en las contracciones estomacales (Cannon, 1.912) o la restauración de la pérdida homeostasis (Richter, 1.942) o un aumento de glucosa sanguínea (Nicolaidis, 1.969). Otros lo identifican más bien con un mecanismo aversivo debido al disconfort resultante de la plenitud gástrica (Booth, 1.977) o a la disminuida palatabilidad del alimento cuando se está llegando al final de la comida (Cabanac, 1.968 y 1.971).

Ciertos autores consideran la saciación a corto plazo como una respuesta condicionada (Booth, 1.977) en la que los estímulos condicionados proceden de la región orofaríngea (Le Magnen, 1.974) o gastrointestinal (Stunkard 1.975). Los estímulos incondicionales, para estos autores están representados por los factores postabsortivos que tienen lugar posteriormente en el proceso digestivo.

Varias son las áreas digestivas propuestas como origen de la saciación a corto plazo:

Factores periféricos de tipo orofaríngeo.-

El hecho de que el cese de la ingestión ocurra mucho antes de que el organismo pueda detectar el contenido calórico de los alimentos, ha interesado a los estudiosos del Aprendizaje aunque sus conceptos y teorías se han aplicado sólo recientemente al comportamiento alimenticio.

En el comportamiento nutritivo se han distinguido dos aspectos: la respuesta consumatoria en sí, y la reducción del desequilibrio homeostático. En la saciación a corto plazo puede observarse la detención de la respuesta consumatoria, lo cual no implica que haya habido una reducción de la necesidad que indujo a ese comportamiento. Si lo que indujo al animal a realizar la conducta nutritiva fué un déficit metabólico, no parece posible que dicho déficit pueda reducirse y nivelar en tan corto espacio de tiempo. Según esto, el animal ha cesado en su ingestión no por causa de una reducción del desequilibrio homeostático sino por alguna otra causa. Se han propuesto varias, siendo una de ellas la intervención de los factores orofaríngeos y nasales.

Se consideran como factores orofaríngeos aquellos que actúan antes de que los alimentos lleguen a la cavidad estomacal. Por esa razón también se les ha llamado pre gástricos (Smith and Gibbs, 1.976) o precardiácos (Hunt 1.956).

Quizá el grupo más representativo de autores que consideran a los receptores orofaríngeos y nasales como los encargados de detener el comportamiento nutritivo, sea el dirigido por Le Magnen en la Universidad de París. Le Magnen ha desarrollado una teoría que destaca la acción de los alimentos sobre los receptores externos influyendo en la ingestión y regulándola a través de un proceso de condicionamiento (Le Magnen, 1.969). Este grupo ha demostrado que en roedores una de las aferencias sensoriales, el olfato, influye decisivamente en la ingestión a través de un proceso de aprendizaje (Le Magnen, 1.963) Proponen que la estimulación debida a los alimentos al pasar sucesivamente por la boca, esófago y entrando en la cavidad gastrointestinal pueden "apagar" neuralmente el estímulo del hambre (Le Magnen, 1.972).

Le Magnen y colaboradores apoyan sus afirmaciones en el hecho por ellos demostrado de que la ablación quirúrgica de los bulbos olfatorios en ratas, modifica el comportamiento de nutrición (Larue and Le Magnen, 1.971).

Esta teoría ha tenido tantos seguidores como detractores. Entre los primeros, cabe citar los defensores de la teoría hedonista (Pfaffman, 1.960; Young, 1.967). Según estos autores, el mecanismo que dirige la conducta nutritiva es la palatabilidad placentera o no de los alimentos. Consideran, por tanto que en la saciación a corto plazo, lo importante no es la reducción del desequilibrio homeostático que indujo a ingerir alimentos, sino el acto

mismo de ingerir.

Otro grupo de investigadores franceses (Cabanac, 1.968 y 1.971; Rabe and Cabanac, 1;974) han desarrollado una teoría llamada de la "alliesthesia", según la cual los alimentos tienen carácter reforzante al comienzo de la ingestión, pero a medida que se va llegando al final de ella, estos mismos alimentos adquieren propiedades negativas y aversivas, de modo que la ingestión se termina por el displacer que los alimentos producirían. La saciación a corto plazo se caracterizaría por sus propiedades de aversión adquirida (Booth, 1.972; Davis, Colling and Levine, 1.976).

Otros autores mantienen unas posturas más conservadoras al afirmar que los factores orofaríngeos son los que controlan la ingestión. En estudios con sujetos humanos obesos y no obesos, concluyen que la vista, olor y sabor de un alimento "puede jugar" un importante papel en la regulación de la conducta alimenticia (Rodin, 1.976)

Como acabamos de ver, los defensores del mecanismo periférico orofaríngeo de la saciedad se oponen a la tradicional teoría del Aprendizaje de Hull (1.943) que considera que todo refuerzo puede interpretarse como una reducción de la necesidad.

Cytawa y colaboradores, en la Universidad de Praga, han llevado a cabo una serie de estudios experimentales que vienen a apoyar la teoría hedonista. En un primer experimento (Cytawa, Luszawska and Troiniar,

1.977) no consiguieron hacer aprender a un grupo de animales a presionar un pedal para obtener comida por vía intragástrica: sin embargo, esta tarea es fácil de conseguir cuando la comida ofrecida es ingerida oralmente. Del mismo modo, consiguen establecer un condicionamiento instrumental combinando la infusión intragástrica de alimentos pareada con otros estímulos esteroceptivos (Cytawa, Frydrychowski and Troiniar, 1.977). Estos resultados fueron interpretados a favor de la teoría que propugna que la información exteroceptiva procedente de los factores orofaríngeos es indispensable para la formación de un reflejo instrumental ingestivo. Estos autores concluyen que sólo aquellos estímulos que producen un estado de placer, poseen propiedades reforzantes en aprendizaje instrumental, y que la búsqueda de sensaciones placenteras es el principal objetivo de toda conducta motivada. Las aportaciones de esta serie experimental son importantes para el estudio de la regulación de la conducta nutritiva. Ponen en entredicho todos los estudios que intentan estudiar el fenómeno de la saciación a corto plazo eliminando los factores orofaríngeos. Incluso ciertos experimentos que eliminan la participación de los estímulos exteroceptivos (Berkun, Kessen and Miller, 1952; Kohn 1.951; Holman 1.968; Epstein and Teitelbaum, 1.962), se ven forzados a concluir que los estímulos sensoriales como el olor, sabor, vista, etc. de los alimentos son poderosos reforzantes de la conducta motivada de la nutrición, actuando a modo de refuerzos secundarios (Miller and Kessen, 1.952)

En general, la teoría orofaríngea propone que existe un control sensorial de tipo anticipatorio de la cantidad total a consumir (Le Magnen, 1.969). Esto ocurre a consecuencia de la presencia de dichos estímulos sensoriales asociados con las consecuencias de la ingestión a largo plazo.

Los autores que defienden la existencia de una fase pregástrica condicionada que mantiene y cesa la ingestión, consideran que los factores pregástricos (olor, sabor, etc.) controlan el tamaño de la comida debido a experiencia previa en la cual el organismo aprende a asociarlos con los estímulos postgástricos debidos a la absorción (Booth, 1.977).

Igualmente Stunkard (1.975) considera que el cesar de ingerir alimentos es un reflejo condicionado controlado por los correlatos sensoriales del comer. Los estímulos condicionados son estos factores orofaríngeos junto con la distensión estomacal (añade él), mientras los estímulos incondicionados serían, una vez más, la absorción de los nutrientes. Posteriormente, considera que hay como una especie de puente entre ambos tipos de estímulos, estableciéndose así una relación entre la regulación fisiológica a largo plazo del balance de energía (basado en factores humorales) y el control a corto plazo logrado por la cesación del comer. A conclusiones semejantes llega Wyrwicka (1.969) aludiendo a una conjunción de factores orales y gástricos en el cese del comportamiento nutritivo.

Factores gástricos. -

La participación de la cavidad gástrica en la saciación a corto plazo ha sido atribuida a diferentes mecanismos:

- 1) La cesación de las contracciones.
- 2) Su distensión (mecanorreceptores).
- 3) Otros receptores gástricos que detectan las sustancias que van llegando al estómago.

Antes de estudiar cada una de estas posibilidades, conviene hacer una breve descripción de la anatomía y fisiología del estómago, así como de sus mecanismos endocrinos.

El estómago es un ensachamiento del tracto digestivo cuya principal función es el almacenaje de alimentos mezclándolos con las secreciones hasta dar lugar a una sustancia semifluida llamada quimo, que será transportada más tarde al intestino delgado.

Así, el estómago tiene tres principales funciones (Berdham, 1.973):

- Almacenar alimentos. Esto se realiza principalmente en el "fundus" del estómago, parte cercana al esófago.
- Mezclar los contenidos gástricos con las secreciones. Tiene lugar sobre todo en el "corpus", porción próxima a la gran curvatura estomacal.

- Propulsar los contenidos gástricos hacia el intestino. Esto es realizado en la parte más muscular, el "antrum" o región más cercana al esfínter pilórico.

Las contracciones antrales ocurren a razón de tres por minuto en el estómago humano. Conforme el quimo es conducido hacia el antrum, la presión sobre los alimentos aumenta. En un 60% del tiempo, esa presión es suficiente para hacer pasar la barrera del píloro, y de esa manera, una pequeña proporción de contenidos del "antrum" pueden pasar al duodeno; en el momento en que el píloro se contrae, el paso de quimo al duodeno cesa. Más tarde, las contracciones continúan y la presión antral aumenta. Los contenidos que no pueden pasar al duodeno son devueltos forzosamente hacia el "lumen". Esta retropropulsión de quimo es altamente efectiva para mezclar comida y jugos digestivos.

El estómago tiene asimismo unas funciones secretoras importantes. Las glándulas digestivas contienen diferentes tipos de células que sirven a una variedad de funciones endocrinas: células secretoras de mucus, de enzimas digestivas (siendo la principal la pepsina), de ácido hidrocloreídrico, etc... Además en la cavidad gástrica hay que contar con la hormona gastrina, segregada por el "antrum" pilórico.

Tanto en los mecanismos que regulan la motilidad gástrica como en los que poseen funciones secretoras, hay una interacción de mecanismos neurales y hormona-

les (Martinson, 1.965; Brooks and Carr, 1.975). Como es sabido, el estómago está innervado por las cadenas simpática y para simpática. Las fibras preganglionicas del simpático tienen su origen en las células localizadas en los segmentos torácicos de la espina dorsal. La mayoría de ellas tienen sinapsis en los ganglios mesentéricos superior y celíaco. Las fibras postgangliónicas se proyectan al estómago y duodeno. Las fibras aferentes siguen la misma ruta excepto que no establecen sinapsis en los ganglios simpáticos. Se conoce muy poco sobre la función de los procesos simpáticos en la conducta alimenticia. La parte eferente parece estar asociada a mecanismos inhibitorios de secreción gástrica. Las proyecciones aferentes parecen enviar señales desde los mecanorreceptores viscerales informando sobre el transporte de alimentos a lo largo del tracto alimenticio (Iggo, 1.966).

Las características funcionales de la innervación parasimpática son más conocidas. A nivel subdiafragmático el nervio vago se divide en dos ramas en la rata (Legros and Griffith, 1.969). Las fibras eferentes tienen su origen en células situadas en el núcleo dorsal motor de vago y núcleo del tracto solitario medial (Yamamoto Satomi and Takehashi, 1.977). Tienen sus conexiones en los plexus entéricos donde se originan los axones de las fibras parasimpáticas postgangliónicas. Las fibras aferentes siguen también la misma ruta, excepto que no forman sinapsis en los plexuses entéricos (Yamamoto, 1.960). Su destino final parece estar en el componente caudal del

núcleo del tracto solitario (Carpenter, 1.976). En la rata el número de áxones es de unos diez mil por nervio; 10% de las cuales están mielinizados (Gabella and Pease 1.973). Parece ser que solo el 10% de todas las fibras son eferentes (Agostoni, Chinnock, De Burgh, Daly and Murray, 1.957; Evans and Murray, 1.954; Kemp, 1.973)

En lo referente a los mecanismos hormonales asociados a la motilidad gástrica, es conocido que estas hormonas son liberadas por la mucosa intestinal en respuesta a las propiedades químicas de los alimentos; entre ellas se han postulado las enterogastronas y sobre todo la hormona antral gastrina. El más potente estímulo para provocar la secreción de gastrina es comida en el estómago, que actúa a través de dos mecanismos: estimulación del nervio vago por un lado, y de las células "G" del "antrum" pilórico por otro. Las enterogastronas tienen una misión opuesta a la de la gastrina ya que inhiben la secreción gástrica y la motilidad.

En cuanto a la contribución que los factores gástricos hacen a la saciación a corto plazo, tradicionalmente se estableció una relación causal entre motilidad del estómago e ingestión (Cannon, 1.912). Contra esta teoría existen diversas pruebas experimentales que la han desechado: no existen diferencias entre las contracciones gástricas que ocurren durante hambre e ingestión.

Más aún, pacientes a quienes se les ha extirpado el estómago o parte de él, siguen experimentando sensa

ciones de hambre y saciedad, mientras que la consumición total diaria no varía (Wangstein and Carlson, 1.931 Tsang, 1.938). Estudios utilizando denervaciones gástricas, llegan a idénticas conclusiones: la denervación estomacal no afecta a la consumición total diaria de alimentos (Snowdon and Epstein, 1.970).

También se ha postulado que el mecanismo de saciación a corto plazo podría estar relacionado con la existencia de interorreceptores en el tracto gastrointestinal (Chernigovskii, 1.960; Davison, 1.972). Se han descrito tres tipos de interorreceptores: osmorreceptores, quimorreceptores y mecanorreceptores (Chernigovskii, 1.960; Iggo 1.966; Leek, 1.972; Paintal, 1.973). Todos ellos han sido relacionados con la conducta alimenticia (Stunkard, 1.975; Baile and Pfaffman, 1.966; Lepkovsky, Lyman, Fleming, Nagumo and Dimic, 1.957).

La existencia de osmorreceptores fué hipotetizada por Harper and Spivey (1.958) quienes mostraron que la consumición alimenticia estaba inversamente relacionada con la capacidad osmótica de los carbohidratos incluidos en la dieta. Más aún, que cuanto más bajo es el peso molecular de estos carbohidratos, mayor es la presión osmótica y su capacidad de deshidratación que a su vez correlaciona directamente con la mayor capacidad de los alimentos para producir saciación (Lepkovski, Lyman Fleming, Nagumo and Dimic, 1.957).

Aunque estos interorreceptores no han sido indentifi

cados utilizando técnicas electrofisiológicas, se ha sugerido (Hunt, 1.956) que existen en la membrana mucosa del estómago.

Otro tipo de interorreceptores descritos son los receptores químicos. La mayor parte de la información disponible en relación a estos receptores ha sido proporcionada por las técnicas electrofisiológicas. Algunos de estos receptores químicos del tracto gastrointestinal parecen responder solo a las características químicas del estímulo. Estos receptores han sido encontrados también en la mucosa estomacal y duodenal en ratas (Clarcke and Davison, 1.974), gatos (Igo, 1.957; Davison, 1.972a), perros (Takeshima, 1.974) y seres humanos (Sirotin, 1.961).

Un tercer tipo de receptores conocidos son los mecanorreceptores. Parece que estos receptores mecánicos están situados en el estómago (Grossman, 1.955) y duodeno (Hill, Ison, Jones and Archdeacon, 1.952), y que son esenciales en los mecanismos de saciación. Estudios electrofisiológicos utilizando técnicas en las que las fibras nerviosas individuales son aisladas (Davinson and Grundy 1.976; Clarcke and Davison, 1.975 y 1.976) han mostrado la existencia de receptores de adaptación lenta que responden específicamente a distensión.

La técnica más usada para comprobar la contribución de la distensión gastrointestinal al fenómeno de la saciedad ha sido la colocación de balones intragástricos (Ile

nos de agua o aire) o la prealimentación con sustancias nutritivas o no nutritivas y cuyo efecto saciador es medido por medio de una respuesta instrumental (Khon, 1.941 Smith and Duffy, 1.955) o por una respuesta consumatoria (Share, Martyniuk and Grossman, 1.952; Berkun, Kessen and Miller, 1.952; Yin, Hamilton and Brobeck, 1.970). De estos experimentos se ha concluido que la distensión gastrointestinal es la responsable del cese de la ingestión (Smith and Duffy, 1.955; Share, Martyniuk and Grossman, 1.952). Hasta el momento, los resultados obtenidos demostrando que la distensión gástrica determina el cese de la ingestión son equívocos, puesto que los experimentos realizados para probar tal hipótesis han utilizado la estimulación artificial (mecánica o química) de la cavidad gástrica; la identificación de los resultados obtenidos por estimulación artificial con los que producen la estimulación natural (alimentos) ha sido criticada (Sudakov and Rogacheva, 1.961).

Factores intestinales

El hecho de que algunas sustancias inyectadas intragástricamente, una vez que sobrepasan cierta cantidad comienzan a pasar del estómago al duodeno, ha hecho suponer a algunos autores que el intestino delgado puede ser el lugar de donde proceden las señales de saciedad (Balagura and Coscina, 1.968; Balagura and Fibiger, 1.969) Estudios utilizando la técnica de inyecciones intraduodenales de sustancias nutritivas (Ehman, Albert and Janieson,

1.971: Snowdon, 1.975) observan un descenso o cese en la ingestión como consecuencia de tales inyecciones. Estos experimentos adolecen del mismo defecto observado en el caso de inyecciones intragástricas: tampoco en este tipo de estudios han sido utilizadas sustancias con los requisitos necesarios (fisiológicos y enzimáticos) para provocar una conducta nutritiva normal. Y es posible que tal descenso o cese en la ingestión se deba a cualquier otra causa. Recientemente se ha demostrado que inyecciones intraduodenales de glucosa pueden provocar aversión (Deutsch, Molina and Puerto, 1.976).

En la actualidad, un grupo de investigadores bajo la dirección de S.P. Smith, aseguran que el mensaje de saciedad tiene origen duodenal, siendo la hormona colecistokina-pancreozimina el mediador de tal mensaje (Smith and Gibbs, 1.976). Los experimentos realizados por estos autores utilizan como técnica la "alimentación ficticia" simultaneada con las inyecciones intraduodenales de colecistokina-pancreozimina. La conducta observada en los animales es de cese en el comportamiento de nutrición, interpretándose este hecho, una vez más, como signo de saciación. Recientemente Deutsch and Hardy (1.977) han demostrado que colecistokinina-pancreozimina es capaz de producir condicionamiento aversivo al ser inyectada intraduodenalmente.

Factores hepáticos.-

Parece haberse comprobado que el hígado está pro...

visto de glucorreceptores (receptores capaces de detectar los niveles de glucosa en la sangre) (Russek, 1.971; Nijima, 1.969). Este ha sido el origen de una tesis que sugiere que los mecanismos de saciedad visceral a corto plazo, se encuentran en el hígado (Novin, 1.976). Este mecanismo dependería de la integridad de inervación hepática (Rezek and Novin, 1.976). Esta teoría, muy estudiada en la actualidad, no ha llegado aún a conclusiones definitivas: muchos de sus resultados son al parecer contradictorios.

Vías para el mensaje de saciación.-

Un tema que ha despertado gran controversia es el camino que las señales viscerales siguen hacia el Sistema Nervioso Central. Muchos investigadores de esta área piensan que existe redundancia en las vías que llevan información desde el tracto gastrointestinal, que utilizaría tanto procesos neurales como humorales (Novin, 1.976; Sudakov and Rogecheva, 1.961; Chernigovskii, 1.960; Davis, Gallagher and Ladove, 1.967; Nicolaidis and Rowland, 1.977). Es muy difícil explicar en la actualidad toda la evidencia experimental disponible en términos de uno u otro sistema exclusivamente.

Es quizá la inervación vagal aferente la que mayor número de datos acumula acerca de su relación con los mecanismos de regulación de la conducta nutritiva a corto plazo. Una vagotomía completa a nivel subdiafragmático produce una alteración de los mecanismos a corto pla

zo (Snowdon and Epstein, 1.970): los animales son incapaces de seguir un ritmo normal de consumición alimenticia; la cantidad ingerida en cada comida y la frecuencia de las ingestiones quedan alteradas. Sin embargo, la regulación a largo plazo (total de consumición diaria) se mantiene.

Esto hace pensar que el mensaje de saciación a corto plazo sigue una ruta de tipo nervioso. Pero no todos los autores comparten esta conclusión.

El hecho de que hasta el momento no haya sido demostrado de una manera inequívoca y definitiva las características del mecanismo neural de la saciación a corto plazo, y basándose también en el hecho de que la interrupción de las vías nerviosas (vagotomía) no perturba la consumición total diaria de alimento, ha impulsado a los autores a investigar sobre la existencia de un posible mecanismo humoral. Así Grossman (1.967) asegura: "Parece lógico si no cierto que al menos las influencias inhibitorias de la saciación se originen en el tracto gastrointestinal y transmitidas al Sistema Nervioso Central por medio de algún sistema químico no nervioso".

Igualmente Deutsch (1.971) escribe: "Parece lógico pensar que el mensaje que produce saciación sea de naturaleza humoral... Si este es el caso, cabe esperar que un cierto lugar en el Sistema Nervioso Central reciba esos mensajes humorales y los traduzca en actividad neural, lo que a su vez inhibe los lugares del Sistema Ner

vioso Central que fueron excitados por los cambios fisiológicos del hambre. Hasta ahora no se conocen cuales son esos mensajes humorales".

Otros autores (Nicolaidis, 1.969) defienden que los mecanismos receptores de la saciación son los cambios sistémicos que tienen lugar inmediatamente después de la ingestión. Sin embargo actualmente (Nicolaidis and Rowland, 1.977) postulan que dichos factores sistémicos tienen significado solamente en la regulación de ingestión a largo plazo. Esto lo deducen de experimentos realizados por ellos mismos utilizando alimentación intravenosa. Demostraron que autoinyecciones intravenosas de dos dietas diferentes (carbohidratos y lípidos) permiten a las ratas mantener su peso corporal entre 60% y 80% de lo normal. Este mecanismo solo puede ser capaz de asegurar la regulación del balance de energía a largo plazo, como ellos mismos reconocen.

Davis, Gallcher, Ladove and Turansky (1.969) no consiguieron reducir la ingestión alimenticia en ratas privadas de alimentos a quienes se hacía una transfusión sanguínea de animales que habían sido saciados inmediatamente antes de la transfusión. Solo consiguieron una reducción del 50% en la ingestión posterior de animales hambrientos en el caso en que los animales donantes hubieran sido saciados mucho antes (unas dos horas) de que la transfusión se llevase a cabo. Luego, no parece haber en la sangre ningún metabolito que transmita saciedad durante

un cierto periodo después de la ingestión. Igualmente Siegel and Dorman (1.954) y Siegel and Taub (1.952) han mostrado que la sangre de animales hambrientos o saciados, al ser inyectada en otros, no tenía efectos diferenciales en el ritmo de ingestión de los animales receptores.

Alekseva (1.958), usando como sujetos experimentales un par de gemelas siamesas (las cuales tenían una circulación común pero distintos Sistema Nervioso y Gastrointestinal) encontró que el alimentar una de ellas antes que la otra, no tenía efecto alguno sobre la ingestión posterior de la segunda.

Hay autores que van más lejos en la defensa de un mecanismo humoral de saciedad y han creído identificar una hormona que sirva de vehículo de tales señales desde los receptores periféricos al Sistema Nervioso Central. Dicha hormona es un polipéptido segregado por el páncreas conocido con el nombre de colecistokinina-pancreozimina (Gibbs, Young and Smith, 1.973). Pero esta teoría ha sido puesta en duda. Glick, Mayer and Thomas (1.971) no obtuvieron disminución en la respuesta instrumental para obtener comida después de inyectar colecistokinina-pancreozimina intraperitoneal o intraarterialmente. Deutsch and Hardy (1.977) además, han demostrado que en las inyecciones de dicha hormona hay un componente aversivo. Sturdevant and Gostz (1.976) han conseguido tanto inhibición como estimulación de ingestión alimenticia utilizando colecistokinina-pancreozimina en seres humanos

dependiendo de la dosis, el tiempo y la duración de la administración de la misma.

Así pues, en la actualidad es necesaria una investigación más detallada sobre los mecanismos humorales de saciedad.

Hay, sin embargo otras posturas a favor de la vía humoral; están relacionadas con la teoría glucostática. Sus defensores se basan en los cambios que se producen en los nivel de glucosa (Steffens, 1.969) y de insulina (Fisher, Hommel, Ziegler and Michael, 1.972, I) que tienen lugar inmediatamente después de comer. Estos fenómenos han sido interpretados a favor de un mecanismo humoral de saciación a corto plazo (Mayer and Thomas, 1.967; Booth, 1.977). Steffens (1.970) demostró que el nivel de glucosa sanguínea aumenta dentro de los dos minutos inmediatamente posteriores a comer y tiene sus valores más altos a los quince minutos para luego bajar a niveles anteriores a la ingestión. Fischer (1.972, III) asegura que los mecanismos de la temprana secreción de insulina que el acto de ingerir conlleva, parecen desencadenados por las terminaciones nerviosas de la cavidad bucal; su parálisis con anestesia local, detiene dichos mecanismos. Todo esto conduce a pensar que los aumentos de glucosa e insulina que ocurren inmediatamente después de comer, son meros reflejos cefálicos que nada tienen que ver con saciación. Louis-Sylvestre (1.976) midió los niveles de glucosa e insulina en el caso de ingestión oral de glucosa y los comparó con los niveles alcanzados

cuando la glucosa es intragástricamente inyectada. En este último caso, el máximo de secreción aparece más tarde. Concluyó que estas respuestas iniciales son de tipo nervioso y están relacionadas con los estímulos sensoriales de los alimentos. Del mismo modo, midió los niveles de glucosa e insulina en animales vagotomizados durante la ingestión y comprobó que la prematura secreción de glucosa estaba ausente. Concluye también que en los primeros minutos de la ingestión ocurre una secreción de insulina que es de tipo reflejo y que se debe a la intervención de los factores orofaríngeos. A iguales conclusiones llegan Hommel, Fisher, Retzlaff and Knöler (1.972) y Steffens (1.976).

Steffens (1.975) demostró que los niveles de glucosa e insulina son importantes en la regulación de ingestión a largo plazo solamente. La prueba más clara de que dichos niveles no están correlacionados con la saciedad a corto plazo, la da Steffens (1.976) con un experimento que consiste en dar a animales a ingerir una dieta sin carbohidratos. Aquí se observa que el nivel de secreción de glucosa apenas se eleva. Dicha dieta es rica en proteínas y grasas, por lo que debe producir un evidente efecto saciador. Pero el hecho de que el nivel de secreción de glucosa no aumente significativamente, nos sirve como prueba de la no correlación entre saciedad y nivel postingestivo de glucosa. Strubbe and Steffens (1.977) tras infusiones sistémicas o intraperitoneales de glucosamostraron que el nivel de glucosa en la vena porta no juega ningún papel o un papel menor en la terminación de

la ingestión.

Por su parte, Karp, Brown and Laron (1.972) han demostrado que tanto los niveles de insulina como, los de glucosa se mantienen en ascenso durante los primeros treinta minutos para luego descender a los niveles originales anteriores a la ingestión. Si el nivel de glucosa estuviera relacionado con la sensación de saciedad, el animal debería volver a alimentarse pasados esos treinta minutos, y sin embargo esto no ocurre. Un prestigioso autor como Panksepp afirma que todos los esfuerzos que se han hecho por relacionar los niveles de insulina con saciación a corto plazo, han sido infructuosos hasta el momento (Panksepp, 1.972).

Después de todo lo expuesto anteriormente, no se puede concluir que haya un factor de saciedad humoral claramente demostrado. En cuanto al factor nervioso, no existe una demostración definitivamente pero tampoco hay argumentos de peso en su contra,

Alternativas teóricas y empíricas en el estudio de la saciación a corto plazo.-

Anteriormente se han expuesto algunas de las alternativas teóricas y empíricas que se han seguido en el estudio del tema de la saciación a corto plazo.

Puede proponerse que la saciación corre paralela con el nivel de glucosa o de aminoácidos en la sangre; o bien con el aumento de temperatura o la distensión gástrica. Cada punto de vista teórico que se intente defender tiene sus pros y contras.

En cuanto a la ruta del mensaje mediador de la saciación, también aquí existen varias opciones: un mecanismo humoral o nervioso.

Esta Tesis se inclina por la alternativa siguiente: La saciación a corto plazo consiste en un reflejo incondicionado que es enviado al Sistema Nervioso Central por vía nerviosa (posiblemente el nervio vago). Dicha señal nerviosa tiene su origen en los mecanorreceptores de la mucosa gástrica. Los factores orofaríngeos no son una variable crítica en el mecanismo periférico de saciación. Sólo juegan un papel como posibilitadores de la fase céfálica, importante en la normalización del proceso digestivo. Esto es lo que se intentará demostrar experimentalmente a lo largo de esta serie de trabajos.

De todas las alternativas posibles, es esta la que menos problemas plantea y en contra de la cual no hay

fuerte evidencia experimental.

A lo largo de esta Tesis se demostrará, en fin, que los factores orofaríngeos no funcionan como instrumento medidor o determinante de la cantidad a ingerir, sino como posibilitadores de la fase cefálica o psíquica, eslabón importante en la conducta nutritiva y sin el cual todo el proceso ingestivo se ve perturbado.

Se podrían citar finalmente algunos ejemplos de carácter experimental sobre la importancia de la fase cefálica en la conducta nutritiva aunque esto haya pasado desapercibido para los autores del experimento: Así Mc Ginty, Epstein and Teltelbaum (1.965) entrenaron a ratas hiperfágicas a autoalimentarse oral o intragástricamente con una dieta líquida. Encontraron que, a pesar de que los animales se alimentaban vorazmente cuando los alimentos eran orales, su consumición se reducía de modo considerable al tratarse de alimentos intragástricos en cuyo caso necesitaban incentivos orales bien de sacarina o de la misma dieta. Estos autores concluyen que la motivación es esencial en la regulación de ingestión alimenticia y que "el olor y gusto del alimento son poderosos estímulos reforzantes que sirven para motivar la conducta alimenticia". Por medio del uso de sacarina los procesos de la fase cefálica habían sido introducidos sin que estos autores se apercibieran de ello.

Quartermain, Kissileff, Shapiro and Miller (1.971) fracasaron al intentar obtener una regulación de la conduc

ta nutritiva solo a base de inyecciones intragástricas. Consideraron que dicho fracaso se podría deber al modo de distribución temporal de las instilaciones intragástricas. Sus estudios muestran que la regulación sería más completa si las sustancias destinadas a ser administradas intragástricamente, se ofrecían en comidas discretas y a la hora en que los animales normalmente ingieren los alimentos. Sin proponérselo también estos autores estaban provocando el estímulo psíquico o fase cefálica. Más aun, las infusiones discretas resultaron ser más saciadoras que las continuas: y más saciadoras aun, cuando tenían lugar diez minutos antes de la comida normal de la rata. Esto se puede interpretar en el sentido de que la infusión saciaba más cuando la rata estaba "preparada" para ingerir, es decir cuando se les había despertado el apetito.

METODOLOGIA:

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

CAPITULO II

METODOLOGIA: PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

SUJETOS.-

Los sujetos utilizados en los nueve experimentos de que consta esta Tesis fueron ratas albinas, machos, de la raza Sprage-Dawley, procedentes de los Laboratorios Simonsen (California). En total fueron usados 120 animales.

Las razones para haber utilizado ratas son varias: es el tipo de animal más utilizado para esta clase de estudios, el más asequible económicamente, no suelen contagiar ningún tipo de enfermedad, son de fácil manejo y, sobre todo, porque su Sistema Nervioso gástrico-visceral es parecido al del ser humano; se trata también de un animal que soporta bien este tipo de operaciones quirúrgicas, llegando a sobrevivir a la operación en buena salud durante meses e incluso años.

METODO QUIRURGICO.-

En la mayor parte de los experimentos las operaciones quirúrgicas realizadas consistieron en implantar una o dos fístulas gástricas que permitieran la estimulación de la cavidad gastrointestinal. En otros experimentos se practicó una bulbectomía, es decir, una ablación de los bulbos olfatorios.

Fotografía 1.- Implantación de una fístula gástrica. El estómago es extraído de la cavidad abdominal. La fístula es introducida a través de una incisión de 2 mm. de largo. Con la ayuda de tres forceps, la incisión hecha es cerrada alrededor de la fístula.



Fotografía 2.- Fístula gástrica ya implantada. Con un hilo de sutura es atada para evitar su movimiento. Se procede a la implantación de una segunda fístula. Obsérvese como, en su parte final, la fístula está provista de un pequeño abultamiento hecho de pegamento quirúrgico; esta es la parte que se inserta dentro del estómago.



Fotografía 3. ← Una vez finalizada la implantación de las dos fístulas, el estómago es devuelto a su posición normal en la cavidad abdominal.



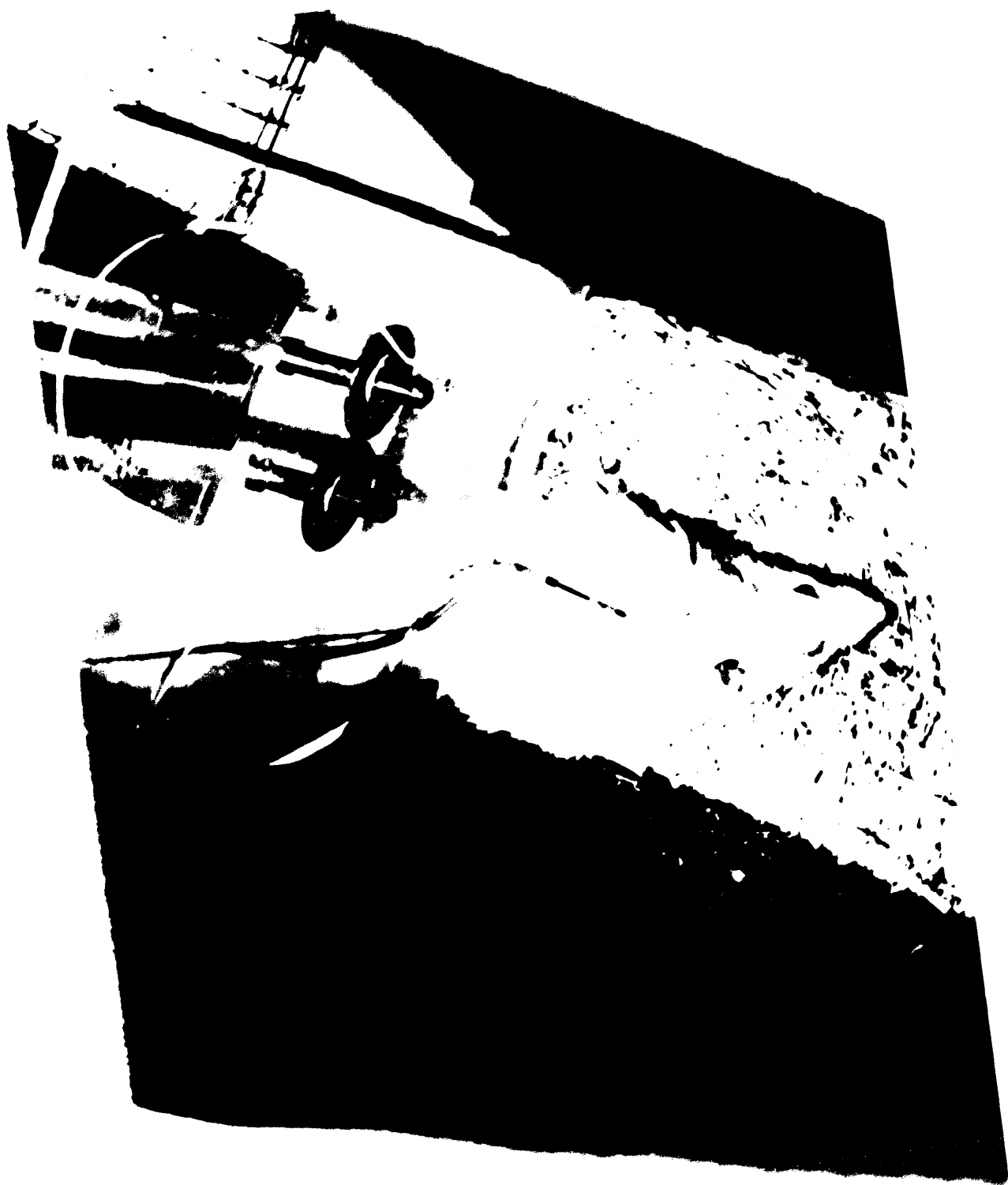
Fotografía 4.- Con la ayuda de un punzón se han practicado 2 túneles subcutáneos entre el cuello y abdomen del animal. Por una incisión practicada en el cuello afloran hacia el exterior el final de las fístulas. Alrededor de las fístulas se coloca una pieza de malla quirúrgica cuyo objetivo es evitar su movimiento.



Fotografía 5.- Una sutura uniendo las paredes externas de la cavidad abdominal termina la operación quirúrgica.



Fotografía 6.- Esta fotografía muestra a uno de los animales, en las cajas de plexiglás donde normalmente los experimentos son llevados a cabo. Se pueden observar las dos boquillas metálicas; estas están conectadas a dos buretas que contienen las soluciones a ingerir. El animal está equipado con dos conectores de plástico a través de los cuales son administradas las sustancias intragástricamente.



Fotografía 7.- Cajas especiales en donde los animales son parcialmente inmovilizados. En dichas cajas son colocados con objeto de practicar extracciones gástricas.



hacia el exterior el final de la fístula (2'5 cms.), quedando cerrada para evitar así el vaciamiento de contenidos gástricos. Alrededor de la fístula se coloca una pieza de malla quirúrgica (Marlex Davol, Providence, RI) fijada con pegamento quirúrgico (Silicone, Sealant, RTV 112, General Electric, Waterford, New York) al mismo nivel de la piel del animal. Dicha pieza de malla, colocada entre la piel y la musculatura, es un cuadrado de 15 mm. de lado cuyo objetivo es evitar el movimiento de la fístula. Seguidamente, una sutura alrededor de la fístula y otra uniendo las paredes externas de la cavidad abdominal terminan la operación quirúrgica.

Finalmente cada animal es inyectado con 30.000 unidades de penicilina (Duracilina) administradas intramuscularmente. El periodo de recuperación dura aproximadamente una semana durante la cual los animales tienen libre acceso a agua y comida.

Cuando el diseño experimental lo requiere se colocan dos fístulas gástricas en lugar de una, siguiendo, por lo demás, un procedimiento quirúrgico semejante.

Aquí hay que añadir que en todos los experimentos se han incluido animales controles y que la cirugía practicada en estos animales es exactamente igual que en los animales experimentales.

Descripción de la bulbectomía.-

Los animales son anestesiados con una dosis de 40

mg./kg. de Pentobarbital Sódico (Nembutal), rasurada la cabeza y limpiada con alcohol. Seguidamente el animal es colocado en el aparato estereotáxico (Trent. Wells Instruments) para proceder a la ablación de los bulbos olfatorios. Se practica una sección de los bulbos inmediatamente anterior al lóbulo frontal, de acuerdo con el atlas de Koning and Klippel (1.963). Un examen posterior al experimento mostró que la bulbectomía había sido completa en cada uno de los animales sin que en ningún caso hubiera sido dañado el lóbulo frontal. En el experimento en que se requiere utilizar animales controles, estos son anestesiados, colocados en el mismo aparato estereotáxico, etc... con la excepción de que los bulbos olfatorios se dejan intactos.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.-

Los tres primeros experimentos siguen un procedimiento experimental común: Todos los animales habían sido sometidos a la implantación de dos fístulas gástricas por el método quirúrgico arriba descrito. Después de una semana de recuperación, durante la que los animales tenían libre acceso a agua y comida, fueron colocadas en cajas experimentales hechas de plexiglás (16'5 x 30'4 x 35'5 cms.) donde eran privadas de agua y comida durante 23 horas es decir, los animales tenían acceso a agua y comida durante 1 hora al día solamente. Este entrenamiento duraba siete días consecutivos. El octavo día

comenzaba la situación experimental propiamente dicha. Los animales continuaban en las mismas cajas de plexiglás descritas anteriormente. Dos boquillas metálicas conectadas a dos buretas cilíndricas graduadas de 50 cms. de longitud eran presentadas a cada animal. Una de las buretas contenía agua saborada con extracto de plátano no nutritivo (0'5 ml./100 ml.). La otra contenía agua saborada con extracto de almendra, igualmente no nutritivo (0'5 ml./100 ml.). La posición de las boquillas metálicas permanecía constante mientras duraba la situación experimental.

Las ratas eran divididas en dos grupos. En el primer grupo, la ingestión de agua con uno de los sabores (plátano) era pareada con la inyección intragástrica simultánea de una sustancia nutritiva (diferente en cada uno de los tres experimentos, como podrá observarse posteriormente). La estimulación intragástrica tenía lugar al mismo tiempo que la rata bebía y en el mismo volumen. Cuando, por el contrario, las ratas de este mismo grupo bebían agua con sabor a almendra, estas recibían una inyección simultánea de suero fisiológico en la misma proporción y velocidad que la inyección de la sustancia nutritiva.

Con el otro grupo se usaba exactamente el mismo procedimiento excepto que el agua con sabor a almendra era simultaneada con la inyección de la sustancia alimenticia y el agua con sabor a plátano, simultaneada con la inyección de suero fisiológico.

Las inyecciones intragástricas se hacían a través de conectores de plástico insertados en la fístula gástrica. En el otro extremo del conector había una jeringa de 5 cc. conteniendo la sustancia alimenticia o el suero fisiológico.

La sección experimental para cada animal tenía una duración de siete minutos. Una hora después, todos los animales eran alimentados con siete gramos de comida sólida (Simonsen's White diet).

En el primer experimento, la sustancia utilizada como estímulo intragástrico era leche condensada evaporada sin azúcar (Carnation Co.). En el segundo y tercer experimentos el estímulo intragástrico consistía de una mezcla de leche y secreciones de origen gástrico obtenida de animales donantes y cuyas extracciones eran realizadas previamente a la sección experimental. Aquí hay que insistir en el siguiente hecho: En ningún experimento en los que la técnica de estimulación intragástrica fue usada los animales experimentales tuvieron contacto o experiencia alguna con las sustancias que habían de ser inyectadas vía fístula gástrica.

Las ratas donantes habían estado también privadas de agua y comida antes de ser colocadas en unas cajas especiales en las que los animales están privados de movimientos. Allí se les permitía tomar sustancias nutritivas hasta llegar a saciación.

Durante la sesión experimental, los alimentos que

éstos animales habían consumido, eran aspirados a través de una fístula gástrica de la que estaban provistos los animales. El criterio de saciación era una pausa de 5 minutos sin ingerir alimentos. Esta sustancia extraída era utilizada como estímulo intragástrico en los animales experimentales. Previamente se dejaba enfriar a temperatura ambiente. Una rata donante suele consumir de 24 a 40 ml. de sustancia nutritiva.

En el Experimento nº 3 se introduce una variante en el procedimiento: las ratas donantes no consumen alimento oralmente sino que también son inyectadas. Después de un periodo determinado de tiempo, durante el cual los alimentos permanecen en la cavidad gástrica, una parte es extraída vía fístula estomacal para ser inyectada a su vez a los animales experimentales.

En estos tres experimentos descritos, cada animal sirve como control de sí mismo. Este es un dato de gran importancia olvidado en la mayoría de los experimentos en los que se da cuenta de una supresión de ingestión a consecuencia de inyecciones intragástricas y donde no se habla de la existencia de animales sirviendo de control para una posible reducción de la ingestión debida a causas aversivas.

En este paradigma (Deutsch, Molina and Puerto, 1.976), la elección de un determinado sabor, que es simultaneado con la inyección intragástrica de una sustancia

permite suponer que se debe a un efecto beneficioso de esta. Si por el contrario, el animal evita ingerir el sabor pareado con esta inyección, tal comportamiento puede interpretarse como debido al malestar, discomfort gastrointestinal o cualquier otro efecto de carácter aversivo producido por la sustancia inyectada intragástricamente.

El procedimiento utilizado en el Experimento nº 4 consiste en el análisis cromatográfico de sustancias que los animales habían ingerido normalmente, comparadas con las que habían sido inyectadas vía fístula gástrica. Los análisis se focalizaron exclusivamente en el desdoblamiento de las sustancias grasas en ácidos grasos después de ciertos periodos de tiempo. Primeramente los animales consumían alimentos hasta presentar síntomas de saciación. Dichos alimentos eran extraídos después de un intervalo de tiempo fijado de antemano. Esta extracción servía como muestra destinada a ser analizada. La segunda muestra se obtenía después de inyectar intragástricamente la misma cantidad de alimento que el animal había ingerido oralmente el día anterior. Las muestras extraídas en ambos casos eran iguales en volumen (5 cc.) los intervalos de tiempo transcurridos desde la ingestión (o la inyección intragástrica) hasta que tenían lugar las extracciones también permanecían constantes.

Las muestras así obtenidas (tanto en el caso de alimentación oral como intragástrica) eran analizadas extrayendo la porción de grasa existente en cada muestra utili

zando el Método de Rose-Gottlieb (Método AOAC 15029). La proporción de ácidos grasos liberados se determina por un método standar (según Hart and Fisher, 1.971).

El experimento nº 5 consiste en un estudio de vaciado gástrico. Hay métodos diversos para estudiarlo. En nuestro caso, un grupo de animales eran alimentados oral o intragástricamente con una sustancia determinada. Después de un intervalo de tiempo variable, el animal es anestesiado bajo éter y sacrificado. Una incisión en la cavidad abdominal permite la extracción del estómago fuera de dicha cavidad; dos ligamentos, uno en el píloro y otro en el esófago, impiden la salida de los contenidos gástricos. El estómago del animal aislado y limpio, es introducido en una probeta con agua donde su volumen es determinado. El experimento control consiste en hallar el volumen de los estómagos vacíos de otros animales.

Para los Experimentos nº 6 y 7 se utilizan animales anósmicos, es decir, animales a quienes se habían extirpado los bulbos olfatorios según la técnica quirúrgica descrita anteriormente. Después de una semana de recuperación, las ratas fueron privadas de agua y comida y colocadas en cajas de plexiglás descritas más arriba. En dichas cajas se llevaron a cabo las dos sesiones experimentales de que constó el Experimento.

Los animales fueron divididos en dos grupos. A la mitad se les ofrecía a beber leche condensada evapora-

da mientras que a la otra mitad se les ofrecía una mezcla de leche-secreciones digestivas extraídas de ratas donantes. Las sustancias eran ofrecidas introduciendo en las cajas una boquilla metálica conectada a una bureta cilíndrica graduada de 50 cc. Las boquillas metálicas entraban en la caja a través de un orificio de 1'5 cms. de diámetro, distando 12'5 cms. del suelo de la caja. Cada sesión experimental tenía 6 horas de duración. Al día siguiente, a la mitad de los animales (que habían ingerido leche fresca el día anterior) se les daba a beber la mezcla de leche-secreciones gástricas: a la otra mitad (que el día anterior habían consumido leche predigerida) se les daba a beber leche evaporada.

Este experimento consta de un Experimento Control paralelo. Los animales utilizados como controles habían sufrido una falsa bulbectomía. El procedimiento usado fue exactamente el mismo que con los animales experimentales.

El Experimento nº 7 es similar al Experimento nº 6. Se utilizaron también animales con los bulbos olfatorios extirpados. Después de una semana de recuperación, el Experimento se realizó en las mismas cajas de plexiglás que el experimento anterior. Los animales fueron divididos en grupos de a dos. El primer día del experimento, a dos de las ratas se le ofreció una boquilla metálica conectada a una bureta graduada de cristal, conteniendo leche completa evaporada (Carnation) diluida en agua al

50% y durante 15 minutos. Las otras dos ratas recibían de igual modo una mezcla de el mismo tipo de leche diluida más las secreciones gástricas de ratas donantes también durante 15 minutos. El segundo día la situación se invirtió: los dos animales que el día anterior recibieron la leche evaporada para beber, recibían la leche previamente digerida y los que el día anterior bebieron leche extraída de otros animales, recibían leche completa evaporada. El día tercero la situación experimental fué una repetición de la del día primero; y el día cuarto todo sucedió exactamente igual al día segundo. El quinto día, dos boquillas metálicas en lugar de una, eran introducidas en cada caja. Las boquillas estaban conectadas a dos buretas de 50 cc. cilíndricas y graduadas separadas por 2'5 cms. Una de las buretas contenía leche evaporada condensada diluida al 50%. La otra bureta contenía la mezcla de secreción-leche también diluida al 50% extraída previamente de animales donantes. Se trataba de comprobar en una sesión de una hora, cual de las sustancias ofrecidas era la que los animales anósmicos preferían.

El Experimento nº 8 utiliza la técnica llamada de "prealimentación intragástrica". Los animales estaban provistos de una sola fístula gástrica. Después de recuperarse y ser colocadas en las cajas experimentales de plexiglás, son entrenadas a beber una sustancia nutritiva hasta que muestran un comportamiento típico de saciación. Esto se llevó a cabo durante tres días consecutivos. El

día 4^o comenzó el experimento propiamente dicho. Consistía fundamentalmente en hacer una prealimentación intragástrica ("preloading") de 8 cc. de la sustancia extraída de la cavidad estomacal de ratas donantes. Seguidamente una bureta graduada llena con la misma sustancia en su estado natural (es decir, sin predigerir), era ofrecida a los animales. El intervalo de tiempo transcurrido desde la prealimentación intragástrica y la respuesta consumatoria posterior es variable (bien simultáneamente o hasta 45 minutos después). El ritmo con el que las instilaciones gástricas se realizaban es el típico ritmo observado en las ratas ingiriendo oralmente (1'6 ml./minuto). Las condiciones experimentales son cinco, siendo repetidas al azar tres veces cada una de ellas. Como condiciones de control se utilizaron inyecciones intragástricas de 8 cc. de suero fisiológico. Otra condición control fue la omisión de la prealimentación intragástrica: estas dos condiciones también fueron repetidas tres veces cada una. El total de las condiciones es, pues, de siete: al ser repetidas tres veces cada una, dan un total de veinte y una sesiones experimentales que fué la duración total del Experimento.

Para el Experimento n^o 9 los animales habían sido implantados con una sola fístula gástrica, según técnica quirúrgica antes descrita. Una vez superada la semana de recuperación, los animales eran privados de agua y comida. Al cabo de 23 horas eran introducidas en cajas especiales en donde están privadas de movimiento. En di-

chas cajas se les ofrecía a beber una concentración de 16'2% de dextrina hasta que los animales mostraban signos de saciación: El criterio de saciación era una pausa de 5 minutos sin beber: pasados los cuales una cantidad fija de dextrina es extraída de la cavidad gástrica de cada animal. Seguidamente se medía la ingestión posterior así como la latencia en consumir una nueva cantidad de dextrina anotándose lo bebido por segunda vez durante 15 minutos. La misma situación es repetida durante dos días. Una vez más, la misma situación es repetida otras dos veces, y con los mismos animales: en esta ocasión, la sustancia a ingerir fue leche evaporada condensada (Carnation Co.).

Este experimento requería un Experimento Control paralelo. Los mismos animales fueron utilizados como controles. Nada cambiaba de la anterior situación experimental salvo que no se practicaba ninguna extracción gástrica después de que los animales mostraran síntomas de saciación. Se anotaba igualmente la ocurrencia de una segunda ingestión.

AUSENCIA DE REFUERZO INTEROCEPTIVO A
TRAVES DE ESTIMULOS INTRAGASTRICOS
NUTRITIVOS NO FISIOLOGICOS

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

Experimento 1. - Ausencia de refuerzo interoceptivo a través de estímulos intragástricos nutritivos no fisiológicos.

Es un hecho conocido que los animales son capaces de seleccionar las sustancias que necesitan sobre la base de señales orales sin un proceso de aprendizaje previo (Epstein and Steller, 1.955; Richter, 1.942; Rodgers, 1.967; Nachman, 1.962; Stricker and Wilson, 1.970). Dicha selección puede basarse en los efectos benéficos a largo plazo asociados con el sabor y a través de un proceso de aprendizaje análogo al que ocurre en el condicionamiento aversivo (Revusky, 1.967; Revusky and Garcia, 1.970; Rozin and Kalat, 1.971).

Se ha sugerido que otro grupo de mecanismos asociados con la detección de alimentos se basa en la prealimentación intragástrica o introduenal (Grossman, 1.955; Harper and Spivey, 1.958; Baile & Prander, 1.966; Gibbs, Young & Smith, 1.973; Snowdon, 1.975). Se ha considerado que la parte superior del tracto gastrointestinal señala la llegada de las sustancias nutritivas. Usando este mecanismo, un animal podría seleccionar el alimento de modo eficiente sin tener que esperar los efectos be

néficos a largo plazo que el tal alimento pueda producir.

Sin embargo, la evidencia sobre la que se asientan estas hipótesis se deriva exclusivamente de experimentos en los que las inyecciones de sustancias nutritivas en el tracto gastrointestinal están seguidas por una disminución de la ingestión voluntaria inmediatamente posterior. Dicha disminución se ha atribuido a los efectos saciativos de las inyecciones pero puede deberse a otras causas (Deutsch, Molina and Puerto, 1.976).

Por otro lado, es conocido el hecho de que cuando los alimentos no llegan a la cavidad gástrica (Hull, Livingstone, Rouse & Barker, 1.951; Young, Gibbs, Antin, Holt and Smith, 1.974) tienen lugar unas ingestiones exageradamente prolongadas. Si la ingestión se regulara solo por factores orofaríngeos de modo innato o por asociación, no ocurriría tal disfunción.

Sería de gran utilidad investigar un poco más las funciones sensitivas de la parte superior del tracto gastrointestinal, usando una metodología en algún modo diferente a la de la prealimentación gastroduodenal.

Esta aproximación fué ya preconizada por Miller y Kessen (1.952) y consiste en ver si una inyección intragástrica es o no reforzante. En este experimento se intentó conocer si inyecciones intragástricas de leche son o no reforzantes en un paradigma de apareamiento simultáneo.

El alimento es inyectado intragástricamente al tiempo que las ratas beben una solución de agua con sabor no nutritivo. Suero fisiológico es inyectado simultáneamente cuando los animales beben del otro sabor.

METODO

Sujetos. -

Los sujetos eran ocho ratas albinas, machos, procedentes de los Laboratorios Simonsen (Calif.) de la raza Sprague-Dawley pesando de 300-350 grs.

Método quirúrgico. -

Todos los animales fueron equipados con dos fistulas intragástricas según el procedimiento descrito en el C. II.

Procedimiento experimental. -

Después de una semana de recuperación, los animales fueron privados de agua y comida durante 22 1/2 horas, privación que se mantendría a lo largo del experimento. El experimento propiamente dicho comenzaba una semana más tarde para asegurar que las ratas estaban familiarizadas con el nuevo horario de privación alimenticia. Cada sesión experimental duraba solo 7 minutos. Aproximadamente una hora después de la sesión, las ratas recibían 7 grs. de comida sólida de Laboratorio (Pu

rina Lab Chow, Simonsen White Diet). A las ocho ratas experimentales no se les permitía ninguna experiencia o contacto con los alimentos que habían de ser inyectados.

El experimento es llevado a cabo en las cajas en las que los animales están habitualmente, es decir no son trasladadas de lugar para el experimento. A cada rata se le daba a escoger entre dos boquillas metálicas conectadas a 2 buretas cilíndricas graduadas, una conteniendo agua con sabor a plátano (0'5% Schilling) y la otra agua con sabor a almendra (0'5% Schilling). Los dos sabores eran siempre colocados en el mismo lado. Cuatro de las ratas tenían la sustancia nutritiva pareada con plátano y las otras cuatro con almendra. Cuando bebían el sabor "correcto" las ratas eran inyectadas con ayuda de un conector de plástico con la leche condensada evaporada (Carnation Co.) a la misma proporción y volumen que su consumición oral.

Cuando las ratas bebían el sabor "incorrecto", suero fisiológico (Tis-u-sol Travenol Co.) era inyectado a la misma temperatura, volumen y proporción que la leche. Las sesiones experimentales duraron 9 días.

Resultados. -

Están presentados en la Fig. 1 y Tabla 1. Los resultados fueron sometidos a un análisis de varianza de 3 factores. Como puede observarse no hay diferencia sig-

nificativa entre la elección de leche pareada con un sabor y el otro sabor pareado con suero fisiológico (F (1'14): 3'94, $\alpha > 0'05$). Es decir, las ratas no manifestaron discriminación significativa entre los dos sabores y la leche intragástricamente inyectada no era, por tanto, reforzante.

DISCUSION

En este experimento se muestra la incapacidad de la leche evaporada para mostrar propiedades reforzantes cuando se usa inyectada intragástricamente. En el procedimiento de tales inyecciones, los factores orofaríngeos o cefálicos han sido eliminados. Se hipotetiza que la fase cefálica es de importancia crítica en la detección por parte de los animales del valor reforzante de alimentos intragástricamente inyectados. La inyección de leche sin este requisito quizá constituya un estímulo fisiológicamente anormal al actuar sobre los interoreceptores: Los alimentos nunca alcanzan esta parte del sistema digestivo en tales condiciones durante la conducta ingestiva normal. El hecho de eliminar todos los procesos producidos por la fase cefálica podría producir malestar gástrico tal como ha sido observado en seres humanos (Wolf and Wolf, 1.947)

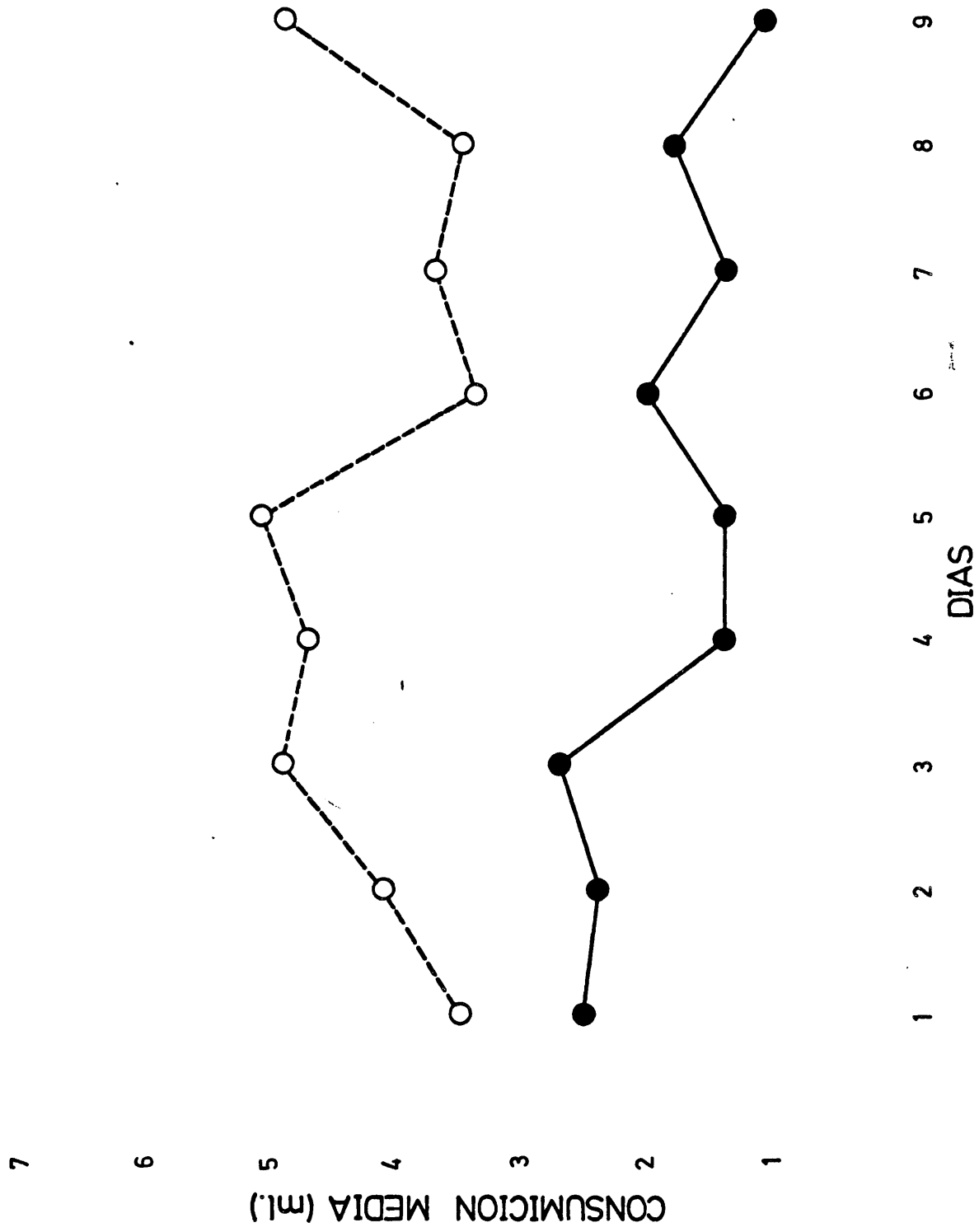
Tabla 1.- Consumición total diaria de los dos sabores en el Experimento 1 durante los 9 días consecutivos del Experimento. Los dos sabores eran simultáneamente presentados durante 7 minutos al día y la ingestión de uno de los sabores era pareado con una inyección intragástrica simultánea de leche completa. Una inyección de suero fisiológico de igual volumen y temperatura era pareado con el otro sabor.

Tabla 1

<u>Día</u>	<u>Sabor + leche</u>	<u>Sabor + suero</u>
1	20'2	28'6
2	19'8	32'7
3	22'1	39'9
4	11'4	38'3
5	11'3	41'1
6	16'0	27'7
7	13'2	29'5
8	14'9	28'1
9	9'0	39'7

Figura 1.- Promedios de las cantidades de agua saboreada consumida por las ratas durante los 9 días consecutivos del Experimento n^o 1 (N = 8). Los círculos cerrados representan la cantidad media de agua bebida, pareada con una inyección de leche intragástrica igual y simultánea. Los círculos abiertos representan la consumición media de agua saboreada pareada con las inyecciones intragástricas de suero fisiológico (Tisu-sol).

Figura 1



RAPIDOS EFECTOS REFORZANTES CON
ESTIMULOS FISIOLÓGICOS INYECTADOS
INTRAGÁSTRICAMENTE: FASE CEFÁLICA

Experimento 2.- Rápidos efectos reforzantes con estímulos fisiológicos inyectados intragástricamente: Fase cefálica.

Los animales pueden aprender a seleccionar las sustancias nutritivas necesarias basándose en los postefectos benéficos a largo plazo (Rozin and Kalat, 1.971). Este mecanismo permite una modificación de la previa condición dietética del animal y hace posible una mejor regulación de los procesos homeostáticos. Se ha demostrado también que tal aprendizaje tiene lugar después de inyecciones intragástricas de sustancias alimenticias (Holman, 1.968; Puerto, Deutsch, Molina and Roll, 1.976). Sin embargo estos efectos a largo plazo no descartan la posibilidad de que una selección y reconocimiento de estímulos nutritivos biológicamente reforzantes pueda tener lugar casi inmediatamente, como ocurre, por ejemplo, en otros sistemas sensoriales.

Con objeto de probar esta hipótesis, se designó un experimento en el que la selección de un sabor pareado con una sustancia nutritiva predigerida pudiera basarse claramente sólo en las consecuencias inmediatas de la llegada del nutrimento a la parte superior del tracto gastrointestinal.

METODO

Sujetos.-

Los sujetos fueron 12 ratas albinas machos, Sprague-

Dawley procedentes de los Laboratorios Simonsen y pesando 300-350 grs.

Método quirúrgico.-

Cada uno de los animales experimentales (8 en total) estaba equipado con 2 fístulas gástricas según el procedimiento descrito en el Capítulo II (Metodología).

Los restantes 4 animales serían utilizados como donantes y estaban provistos de una sola fístula gástrica.

Procedimiento experimental.-

Cuatro de las 12 ratas (donantes) eran entrenadas durante 2 semanas a beber leche evaporada standard (Carnation Co.) mientras estaban en estado de privación de 22 1/2 horas. Estas ratas eran colocadas en cajas especiales en las que carecían de libertad de movimientos y donde permanecían durante 2 horas al día. Allí se les permitía beber leche evaporada y homogeneizada "ad libitum". Después de las 2 semanas de entrenamiento comenzó el experimento propiamente dicho en el cual, la digesta que ellas habían bebido en cada sesión era aspirada de sus estómagos solamente cuando parecían estar saciadas. El criterio de saciación era una pausa de 5 minutos durante la ingestión. Las aspiraciones gástricas eran practicadas inmediatamente antes de que comenzara una sesión experimental y se le dejaba enfriar a la temperatura

ra ambiente. Era entonces cuando la mezcla de leche-secreciones gástricas era inyectada al mismo tiempo que la rata recipiente ingería el líquido apropiado.

Las otras 8 ratas, también provistas de fístulas intragástricas, estaban alojadas en cajas individuales de plexiglás. Allí se les dejaba recobrase de la operación quirúrgica durante 2 semanas con una alimentación "ad libitum".

Siguiendo el periodo de recuperación estas 8 ratas eran privadas de agua y comida durante 22 1/2 horas. Esto se mantenía a lo largo de todo el experimento. Una semana después (y cuando ya los animales se habían familiarizado con el nuevo horario de una sola ingestión diaria) daban comienzo las sesiones experimentales propiamente dichas. Las sesiones experimentales diarias duraban 7 minutos.

Una hora después, aproximadamente, las ratas recibían 7 grs. de comida sólida (Simonsen White Diet). Los animales experimentales nunca tuvieron experiencias ni contacto alguno con las sustancias a inyectar.

Las sesiones diarias experimentales se llevaban a cabo en las mismas cajas en las que las ratas estaban alojadas habitualmente. Al comienzo de cada sesión, dos boquillas metálicas conectadas a dos buretas eran introducidas por dos agujeros de 1'50 cms. separados por 2'5 cms. y a una distancia del suelo de 12'5 cms. Las bu-

retas contenían los mismo fluidos que en el Experimento 1. Igualmente 4 de los animales tenían el nutritente pareado con agua saborada con plátano. Las otras cuatro tenían el nutritente pareado con agua saborada con almendra. Cada animal servía de su propio control puesto que tenía igual acceso a los dos sabores. Cuando un animal bebía del sabor "correcto", era inyectado simultáneamente con leche predigerida a través de un conector de plástico de 30 cms. de largo. El conector estaba insertado dentro de la fístula intragástrica. Las inyecciones intragástricas eran realizadas con jeringas de 5 cc fijadas al otro extremo de los conectores por medio de unas agujas truncadas. Se tenía gran cuidado de que la mezcla de leche-secreciones fuera inyectada a la misma velocidad y proporción que lo era el fluido consumido por la rata. Cuando el animal bebía el sabor "incorrecto" suero fisiológico salino (Tis-u-Sol, Travenol Co.) era inyectado a la misma temperatura, volumen y proporción que la mezcla de leche-secreciones digestivas.

RESULTADOS

Como se puede apreciar, incluso la primera sesión de 7 minutos, hubo siete de los ocho animales que prefirieron el sabor pareado con la inyección de la leche-secreciones gástricas. Dicha preferencia fue mantenida a lo largo de todo el Experimento: $F(1,7) = 15.1$ $p < 0.01$ los resultados en conjunto son presentados en la Tabla 2 y la Figura 2.

DISCUSION

De los anteriores resultados parece deducirse que la parte superior del tracto gastrointestinal puede generar señales de naturaleza reforzante en un corto espacio de tiempo (7 minutos) y ello en ausencia de información olfagotogustativa. Este espacio de tiempo parece ser demasiado breve como para poder ser explicado en términos de post efectos benéficos debidos a la absorción de nutrimento.

En este Experimento se demuestra que solo aquellas sustancias nutritivas modificadas mediante una digestión previa, poseen propiedades reforzantes al ser inyectadas intragástricamente: sin embargo, en el Experimento 1 se demostró la incapacidad para conseguir tales efectos usando las mismas sustancias frescas y sin modificar.

Los alimentos, antes y durante su llegada al tracto gastrointestinal siguen un proceso de carácter neuroendocrino que ha sido denominado como "fase cefálica". Este proceso ha sido incluido en el presente Experimento. Si los estímulos alimenticios no son alterados por tales mecanismos enzimáticos y fisiológicos que caracterizan a la fase cefálica, los animales no los reconocen como señal biológicamente reforzante. Esta capacidad sensitiva del tracto gastrointestinal parece estar mediada por los quimorreceptores gástricos (Puerto, 1.977).

Tabla 2.- Ingestión total de los dos sabores en el Experimento 2 durante los sucesivos días del Experimento. Los dos sabores eran presentados simultáneamente durante 7 minutos al día y la ingestión de uno de los dos sabores era pareada con la inyección intragástrica simultánea de leche predigerida. Una inyección de suero fisiológico (Tis-usol) en igual volumen y temperatura era pareado con el otro sabor.

Sabor y suero fisiológico

Total ingerido

11'3
14'5
10'6
13'0
11'4
5'4

Sabor y leche predigerida

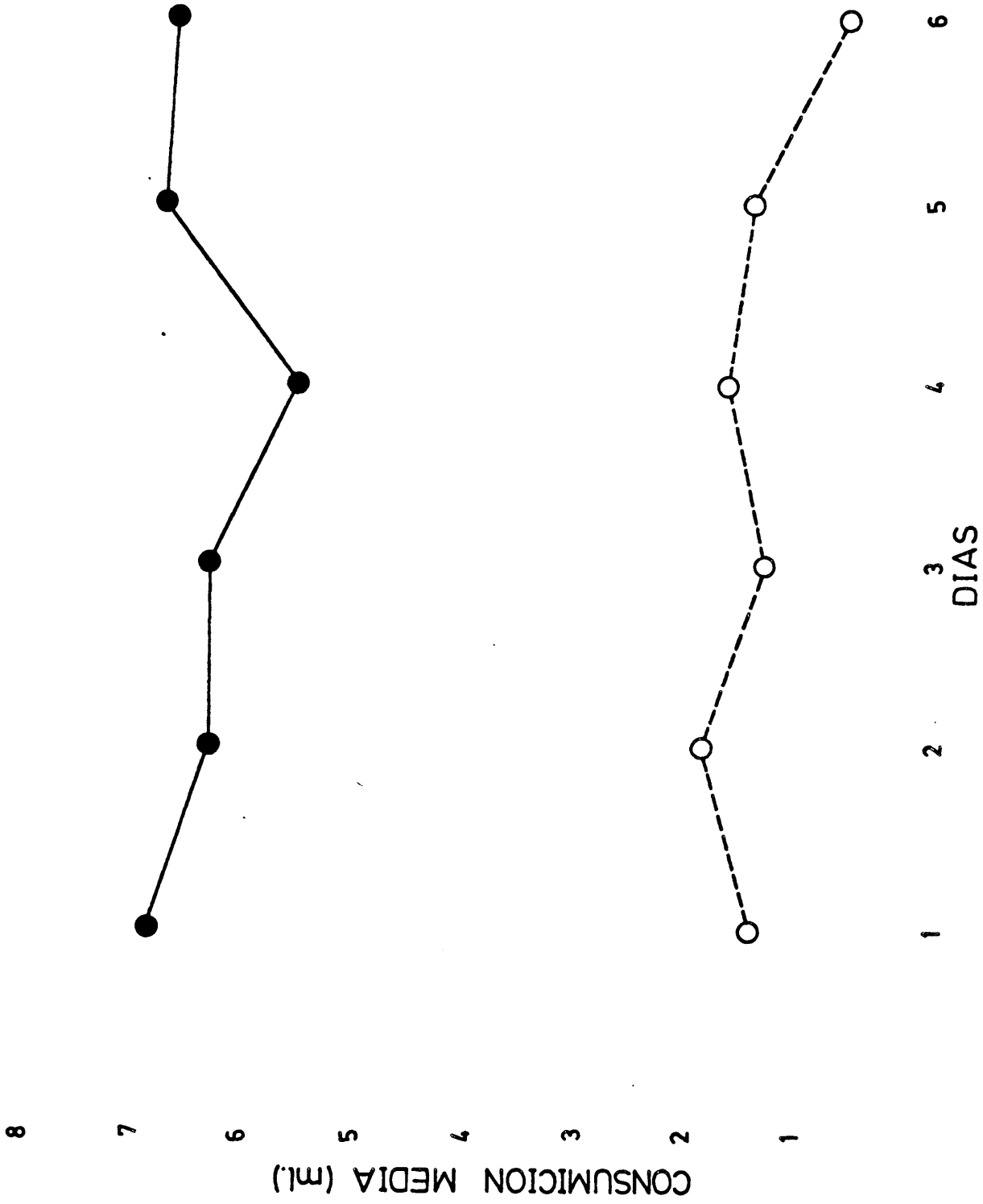
Total ingerido

54'4
50'4
50'7
43'9
53'5
53'0

Tabla 2

Figura 2.- Cantidades medias de agua sabo
reada, ingeridas por los animales durante los
6 días sucesivos del 2º Experimento (N = 8)
Los círculos cerrados representan la inges
tión media del sabor pareado con una inyec
ción de leche predigerida. Los círculos
abiertos representan la ingestión media de
agua saboreada pareada con inyecciones in
tragástricas de suero fisiológico (Tis-u-sol)

Figura 2



Experimento 3. - Estudio de la fase gástrica en el comportamiento nutritivo.

En anteriores experimentos ha sido demostrada la capacidad del tracto gastrointestinal para detectar o "reconocer" sustancias que producen efectos tóxicos (Experimento 1) o beneficiosos (Experimento 2). La importancia de la fase cefálica en este mecanismo de detección mediado por los interorreceptores gástricos ha sido asimismo destacada. Es en este aspecto en el que esta serie experimental entronca con la obra de Paylov (1.910) quien demostró que las secreciones que desde el comienzo de la ingestión se van uniendo a las sustancias ingeridas, son de una importancia capital en el proceso digestivo.

Estas secreciones, que desde el comienzo de una ingestión se unen a los alimentos, dependen del estímulo psíquico que a su vez es desencadenado cuando los factores orofaríngeos se ponen en contacto con las sustancias alimenticias. Su importancia es tal, que pacientes sufriendo una obstrucción del esófago y teniendo por tanto que ser alimentados vía fístula gástrica, han mostrado la necesidad y el hábito de saborear, masticar y tragar parcialmente los alimentos, antes de que estos fueran colocados directamente en la cavidad gástrica (Wolf and Wolf 1.947; Janowitz, Hollander, Orringer, Levy, Winkels-tein, Kaufman and Margolin, 1.950). Parece ser que de

este modo los pacientes eran capaces de subsanar la escasez de secreciones necesarias para el proceso digestivo.

El estímulo psíquico influye en la secreción de jugo gástrico. Moore and Schenkenberg (1.974) mostraron que sujetos humanos pueden responder a la vista, oído y olfato de comida apetecible (incluso sin tener contacto físico con ella) aumentando significativamente su secreción gástrica.

La contribución de los procesos cefálicos al fenómeno de la conducta nutritiva ha sido una variable que ha pasado desapercibida para muchos autores obsesionados con la idea de aclarar la contribución que los factores gastrointestinales aportan al fenómeno de la saciación (Berkun, Kessen and Miller, 1.952; James, 1.957; Smith and Duffy, 1.957; Satinof and Stanley, 1.963; Houpt and Epstein, 1.973; Houpt and Houpt, 1.975). Todos estos estudios han eliminado los factores cefálicos mediante la colocación de alimentos directamente en el tracto gastrointestinal observándose un consiguiente descenso en la ingestión posterior. Tal efecto ha sido interpretado como señal evidente de saciación. Sin embargo, Cytawa y sus colaboradores (Cytawa, Luszawska, Schoenborn and Zajac, 1.972) han demostrado la imposibilidad de establecer una respuesta condicionada utilizando alimentación intragástrica como refuerzo. Sus resultados han sido interpretados en términos de falta de motivación en los animales intragástricamente inyectados. Cabe la posibilidad de

que dichos experimentos puedan ser interpretados como una consecuencia manifiesta de la eliminación de la fase cefálica o estímulo psíquico.

En el Experimento 1 de esta serie las secreciones cefálicas habían sido eliminadas: la conducta observada en los animales es de evitación, interpretándose este comportamiento en términos de malestar o discomfort de tipo digestivo. Sin embargo, cuando las secreciones cefálicas están presentes (Experimento 2) una conducta de aproximación hacia las sustancias es observada en los animales, siendo esta conducta interpretada en términos de refuerzo.

Al igual que la fase cefálica, también ha sido estudiada e identificada una fase gástrica de la digestión. La fase gástrica puede definirse como la parte de secreción de jugo gástrico que ocurre en respuesta a estímulos que actúan directamente sobre la superficie de la cavidad gástrica (Grossman, 1.969). El componente directo de la fase gástrica, es decir, la estimulación de las glándulas secretoras de ácido es mediado por sinapsis colinérgicas (Grossman, 1.951 y 1.962). Así como en la fase cefálica los reflejos están mediados sólo por los nervios vagos, en la fase gástrica los reflejos están mediados en buena parte por la mucosa gástrica (reflejos cortos intramurales) (Wohlschlag and Kelly, 1.958). Por tanto, el componente directo de la fase gástrica puede actuar, aunque de forma mucho más atenuada, en el caso en que la secreción vagal haya sido interrumpida.

Hasta qué punto esta atenuación en el funcionamiento de las glándulas secretoras de ácido es importante en un proceso digestivo normal, es lo que se pretende poner de manifiesto en el siguiente Experimento. Se intenta probar con un estudio comportamental, si los factores gástricos por sí solos pueden superar la ausencia de los factores cefálicos. Es decir, se trata de ver la influencia de la fase gástrica en la dicotomía aversión-refuerzo producida por sustancias alimenticias intragástricamente inyectadas. El Experimento 3 pretende aclarar si, sustancias que llevan incluidas las secreciones gástricas pero no las cefálicas, provocan en los animales una conducta de aproximación o de rechazo. Se podría decir que el Experimento 3 es un estudio directo de la fase gástrica en el comportamiento nutritivo.

METODO

Sujetos.- Los sujetos utilizados fueron 16 ratas albinas de la misma descripción y características que las utilizadas en experimentos anteriores.

Método quirúrgico.-

8 de los animales (experimentales) estaban equipados con dos fistulas gástricas. Las 8 restantes poseían una sola fistula según procedimientos descritos en el Capítulo II.

Procedimiento experimental. -

Después de transcurrido el periodo de recuperación los animales experimentales son trasladados a cajas individuales de plexiglás descritas más arriba. Son entrenadas a ingerir comida y agua durante una hora al día. Una vez que los animales se han familiarizado con este tipo de horario alimenticio, da comienzo el Experimento. En esta fase hubo un día más dedicado a un entrenamiento especial: Durante 7 minutos, a cada animal se le ofrecía a beber agua con dos sabores diferentes (fresa y coco) por medio de dos boquillas metálicas conectadas a dos buretas cilíndricas graduadas de 50 cc. de longitud.

Durante el Experimento propiamente dicho, las sustancias utilizadas para estimular el tracto gastrointestinal eran extraídas de ratas donantes. Pero aquí se introducía una variante: los donantes a su vez habían sido previamente inyectadas. El procedimiento era el siguiente: Los 8 animales destinados a ser donantes fueron privados de agua y comida el octavo día a continuación de la operación quirúrgica. A partir de entonces, toda su alimentación consistía en leche evaporada (Carnation Co.) no permitiéndoseles nunca tomar alimentos sólidos.

El día en que el Experimento daba comienzo, cada rata donante era inyectada vía fístula intragástrica con 20 ml. de leche evaporada que habría de permanecer en la cavidad gástrica durante 2 horas. Pasado este tiempo se procedía a hacer extracciones. Las sustancias así extraí

das eran dejadas enfriar a la temperatura ambiente. El procedimiento experimental a partir de ahora era similar al utilizado en los dos anteriores experimentos. Los animales experimentales eran divididos en dos grupos (4 ratas en cada uno). Uno de los grupos recibía la mezcla extraída del estómago de los animales donantes pareada con la ingestión de agua con un determinado sabor: el otro grupo recibía la misma mezcla pareada con el otro sabor. La elección del otro sabor (coco para el primer grupo y fresa para el segundo) suponía la inyección intragástrica de suero fisiológico (Tis-u-sol, Travenol Co.) Igual que en los experimentos anteriores, cada animal servía como control de sí mismo. Las estimulaciones intragástricas eran hechas a través de conectores de plástico de 30 cms. de longitud.

RESULTADOS

Los resultados son presentados en la Figura 3 y la Tabla 3. Mediante un análisis de varianza de tres factores no hubo diferencia significativa entre la elección del sabor pareado con la inyección de las sustancias extraídas de las ratas donantes y la del sabor pareado con la inyección de suero fisiológico ($F(1'7): 0'90498, \alpha > 0'05$) = no significativo.

Las extracciones utilizadas como estímulos intragástricos no parecen tener valor reforzante aun después de haber permanecido durante dos horas en la cavidad gástrica.

trica de otros animales a los que previamente se les había inyectado vía fístula gástrica.

Estos resultados difieren de los obtenidos en el Experimento 1 en donde había preferencia por el sabor pareado con la inyección de suero fisiológico; aquí, sin embargo, hay una ligera preferencia por el sabor pareado con la inyección de la mezcla obtenida de los animales donantes aunque tal preferencia no llega a ser significativa. La fase gástrica no posee la fuerza suficiente para producir refuerzo de tipo intragástrico en una tarea de selección de nutrientes.

DISCUSION

La obra de Pavlov dió a conocer el hecho de que cuando se introducen alimentos en el estómago, las secreciones gástricas comienzan más tardíamente que si la comida fuera normalmente ingerida. Se creyó que esto ocurría porque faltaban los mecanismos nerviosos desencadenantes de la secreción de ácido gástrico. Más tarde (Crossman, 1.963, 1.967 y 1.968) se ha sabido que en la fase gástrica intervienen mecanismos nerviosos y humorales.

Al poner comida directamente en el estómago se elimina el estímulo psíquico o fase cefálica que como es sabido está abjo control vagal (Pavlov, 1.910, Ivy, 1.938) Pavlov comprobó que si ponía alimentos directamente en el estómago permanecían incambiables durante horas. Por

su parte Ivy (1.938) mostró que perros vagotomizados al ser alimentados, el estómago no mostraba señales de haber sido estimulado con comida durante una hora o más: a no ser que la comida utilizada fuera predigerida, en cuyo caso, la secreción comenzaba a fluir mucho más pronto. El ritmo de secreción de la hormona gastrina (que también dirige el nervio vago durante la fase cefálica) (Olbe, 1.963) se produce más lentamente; todo lo cual se traduce en un retraso en el funcionamiento de las glándulas oxínticas, secretoras de ácido. Por todo lo cual las secreciones correspondientes a la fase gástrica comienzan más tarde y su poder digestivo es mucho menor.

En este experimento se ha intentado demostrar que incluso después de 2 horas de permanencia en la cavidad gástrica, las sustancias no han adquirido las propiedades necesarias para ser fisiológicamente reforzantes. Los factores cefálicos han sido eliminados; no así los factores gástricos que continúan presentes. Sin la presencia de los factores cefálicos el proceso digestivo parece ser anormal. Los pacientes de Wolf and Wolf (1.947) y de Janowitz y otros (1.950) (a los que anteriormente hicimos alusión) son prueba de que tal anomalía existe.

El acto de ingerir es el estímulo primordial y esencial para desencadenar secreción gástrica (Smith and Brooks, 1.970). La "alimentación ficticia", que en realidad es una ingestión prolongada, produce mayor abundancia de secreciones que el hecho de mostrar alimentos a

un animal ("teasing") (Preshaw and Webster, 1.967).

En sujetos normales, el acto de ingerir lleva consigo una neutralización de los contenidos gástricos (James 1.967; Skala and Masek, 1.975). Los quimiorreceptores gástricos detectan cambios en acidez en el medio interno. La insuficiencia de secreciones debidas a la falta de la fase cefálica parece afectar a tales receptores provocando reacciones aversivas.

Se ha demostrado también que la latencia para desencadenarse las secreciones gástricas cuando los alimentos son colocados directamente en el estómago es mucho mayor que cuando los alimentos son normalmente ingeridos (Klopper, 1.954).

Este retraso o enlentecimiento en la producción de las secreciones gastrointestinales puede ser la causa de los resultados del presente experimento. El hecho de que las sustancias hayan permanecido en el tracto gastrointestinal de otros animales, no es condición suficiente para hacer de tales sustancias unos estímulos reforzantes al ser intragástricamente inyectadas en animales experimentales. Las secreciones cefálicas son pues, de gran importancia para que este mecanismo de refuerzo gastrointestinal puede ocurrir.

un animal ("teasing") (Preshaw and Webster, 1.967).

En sujetos normales, el acto de ingerir lleva consigo una neutralización de los contenidos gástricos (James 1.967; Skala and Masek, 1.975). Los quimiorreceptores gástricos detectan cambios en acidez en el medio interno. La insuficiencia de secreciones debidas a la falta de la fase cefálica parece afectar a tales receptores provocando reacciones aversivas.

Se ha demostrado también que la latencia para desencadenarse las secreciones gástricas cuando los alimentos son colocados directamente en el estómago es mucho mayor que cuando los alimentos son normalmente ingeridos (Klopper, 1.954).

Este retraso o enlentecimiento en la producción de las secreciones gastrointestinales puede ser la causa de los resultados del presente experimento. El hecho de que las sustancias hayan permanecido en el tracto gastrointestinal de otros animales, no es condición suficiente para hacer de tales sustancias unos estímulos reforzantes al ser intragástricamente inyectadas en animales experimentales. Las secreciones cefálicas son pues, de gran importancia para que este mecanismo de refuerzo gastrointestinal puede ocurrir.

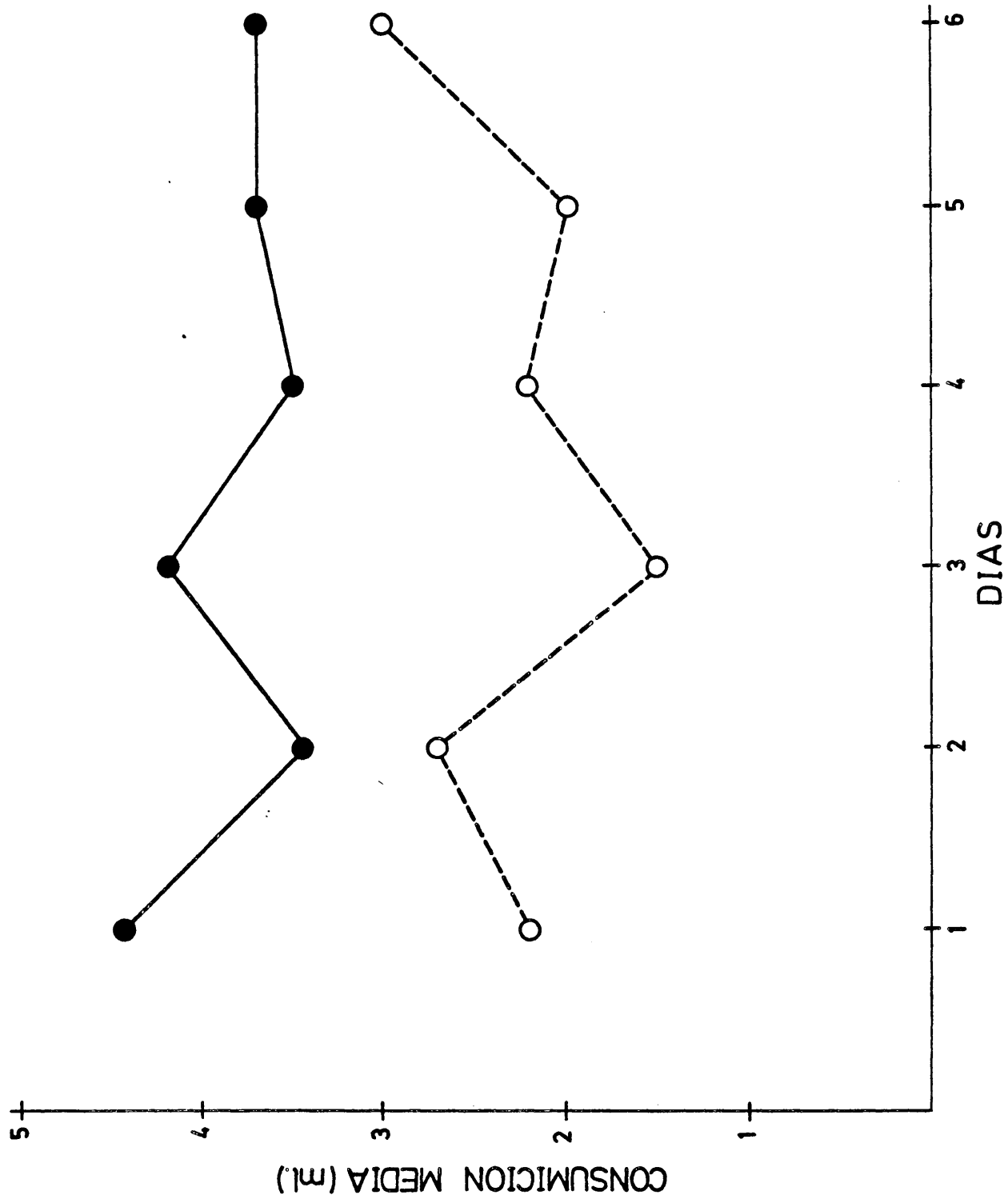
Tabla 3.- Ingestión total de los dos sabores ingeridos durante los 6 días sucesivos del Experimento 3. Los dos sabores eran presentados simultáneamente durante 7 minutos al día. La ingestión de uno de los dos sabores era pareada con la inyección intragástrica simultánea de leche que había permanecido durante dos horas en la cavidad gástrica de animales donantes. Una inyección de suero fisiológico (Tis-u-sol) en igual volumen y temperatura era pareado con el otro sabor.

Tabla 3

<u>Sabor + sustancias preinyectadas</u>	<u>Sabor + suero fisiológico</u>
<u>Total ingerido</u>	<u>Total ingerido</u>
35'3	18'1
27'2	22'1
33'7	12'4
28'6	17'8
30'3	16'5
30'3	24'0

Figura 3.- Cantidades medias de agua con sabores no nutritivos ingeridos por los animales durante los 6 días sucesivos del Experimento 3 (N = 8). Los círculos cerrados indican la ingestión media del sabor pareado con la inyección de las sustancias extraídas de otros animales que previamente habían sido prealimentados intragástricamente con 20 cc. de leche evaporada. Los círculos abiertos representan la ingestión media del sabor pareado con inyecciones intragástricas de suero fisiológico (Tis-u-sol).

Figura 3



EFECTO DE INSTILACIONES GASTRICAS
FISIOLOGICAS Y NO FISIOLOGICAS SOBRE
EL DESDOBLAMIENTO DE LOS ACIDOS
GRASOS

Experimento 4. - Efecto de instilaciones gástricas fisiológicas y no fisiológicas sobre el desdoblamiento de los ácidos grasos.

Ha sido demostrado que las ratas manifiestan fuerte tendencia a evitar inyecciones intragástricas de sustancias nutritivas que, sin embargo, injerirían voluntariamente, como es el caso del aceite de sésame (Deutsch, Molina y Puerto, 1.976). La causa de tal aversión es desconocida. Más aún, ratas hambrientas son incapaces de reconocer como reforzantes inyecciones intragástricas de leche evaporada, al menos que la leche haya sido previamente digerida por una rata donante de donde es extraída (Puerto et al., 1.976 a; Puerto et al., 1.976 b). Ha sido hipotetizado (Puerto and Molina, 1.977) que la explicación de este fenómeno puede ser debida a lo que Pavlov (1.910) llamó estímulo psíquico (efecto) o fase cefálica, como ha sido llamada por otros autores (Grossman, 1.963; Uvnas, 1.942; Lin and Alpin, 1.958, Skala and Masek, 1.975).

Hace unos 75 años que Pavlov observó que el flujo de jugo gástrico era desencadenado principalmente por la expectativa y estimulación sensorial con comida y solamente en pequeño grado por la comida misma dentro de la cavidad gástrica. Según las anteriores observaciones parece probable que se desarrollen unas condiciones anormales cuando los alimentos son puestos directamente

en el estómago sin el estímulo o el acto de ingerir.

Esencialmente se podría predecir una perturbación de los procesos digestivos normales a causa del enlentecimiento en el desdoblamiento enzimático y que ocurriría si los alimentos llegaran al estómago sin los estímulos que acompañan a la ingestión normal de comida, sên la fase cefálica.

El medio más frecuente para estudiar los efectos de la fase cefálica ha sido la cantidad de secreción de ácido clorídrico (Kennedy, 1.974; Wright, 1.976) o de pepsina (Malhotra, 1.965). Otro componente del jugo gástrico es la lipasa (Cantor, Lupton and Heimlich, 1.967; Hull and Keaton, 1.971). Esta enzima está presente en diferentes especies (Blum and Linscheer, 1.970; Borrowman and Darnton, 1.970; Schönheyder and Volquartz, 1.946; Szafran, Popiela and Szafran, 1.971) y su secreción está altamente correlacionada con la de ácido clorídrico, estando la una tanto como el otro controlados por los mismos estímulos vagales (Cohen, Morgan and Hoffman, 1.971; Szafran, Popiela and Szafran, 1.971).

En este experimento se perdió que la proporción de lipólisis que la leche fresca conlleva en el estómago, será diferente dependiendo de si la leche llega al tracto gastrointestinal superior después de una ingestión normal o de inyección intragástrica. A continuación de la inyección intragástrica el alimento está presente en el estóma-

go durante los mismos intervalos de tiempo, pero la fase cefálica ha sido eliminada. Cabría esperar que la ausencia de fase cefálica haría decrecer el desdoblamiento de las grasas en ácidos grasos libres, y esto es en realidad lo que se ha encontrado.

METODO

Animales.-

Los sujetos eran 8 ratas albinas machos Sprague-Dawley (Simonsen) pesando alrededor de 300-400 grs. al tiempo de la operación. Las fístulas intragástricas fueron implantadas de acuerdo con el procedimiento quirúrgico arriba indicado. Después, se les permitía recuperarse durante una semana, durante la cual los animales tenían agua y comida "ad libitum". Seguidamente las ratas eran entrenadas a ingerir dieta líquida exclusivamente (leche completa evaporada (Carnation Co.)).

Procedimiento experimental.-

En este experimento se manipulan dos variables: 1ª) las ratas eran intubadas o se les permitía ingerir oralmente. 2ª) el periodo de tiempo era variado entre la ingestión oral (o la intubación) y la extracción de los contenidos del estómago: Eran empleados intervalos de 5, 20 y 45 minutos. Las condiciones (bebida o intubada) tenían lugar en días alternos para cada rata. La ingestión oral

precedía siempre a la alimentación vía fístula. Para cada animal, la cantidad de leche inyectada y la proporción de la inyección en los días pares era exactamente igual a la cantidad bebida y al mismo ritmo que el día anterior (ver Tabla 4).

En total fueron obtenidas 48 extracciones de 5 cc. cada una; cada muestra destinada a ser analizada, constaba de dos de estas extracciones de 5 cc. por lo que fueron analizadas 24 muestras, cuatro para cada una de las condiciones experimentales.

Las muestras eran inmediatamente analizadas con desconocimiento del grupo a que pertenecían. La porción de grasa de cada muestra era extraída usando el método Rose-Gottlieb (AOAC, 15'029) según está especificado para el caso de leche completa evaporada (Lees, 1.971). La proporción de ácidos grasos libres era entonces determinada por un método standard (Hart and Fisher, 1.971).

RESULTADOS

Los resultados pueden verse en la Figura 4 y Tabla 4. El porcentaje de ácidos grasos está representado en función del tiempo para ambas condiciones. Hay una diferencia significativa entre las dos condiciones (leche bebida o inyectada): intervalo de 5 minutos ($t = 10'47$, $p < 0'01$), intervalo de 20 minutos ($t = 10'97$, $p < 0'01$) intervalo de 45 minutos ($t = 14'62$, $p < 0'01$). El alimen

colocado directamente en el estómago conlleva mucha menos lipólisis en el mismo periodo de tiempo que el mismo alimento ingerido de modo normal, es decir oralmente. Las inyecciones intragástricas (eliminando el efecto de la fase cefálica) producen un desdoblamiento enzimático anormal de las grasas. La fase gástrica es incapaz de paliar tales anomalías incluso después de 45 minutos.

DISCUSION

La primera conclusión que se deduce de este experimento es que la comida intubada intragástricamente no evoca los mismos mecanismos fisiológicos y bioquímicos que durante la conducta de ingestión normal.

En este experimento se ha demostrado que la proporción de lipólisis, que la grasa de la leche sufre en el estómago, es mucho más rápida cuando la leche ha sido normalmente ingerida. Inyecciones intragástricas del mismo volumen y al mismo ritmo al que los animales normalmente ingieren, conducen a una disminución de la proporción de la lipólisis. Estos resultados están de acuerdo con los de Clark, Branse and Holt (1.969). Ellos demostraron que la lipasa gástrica permanecía inactiva durante los primeros 15 minutos que seguían a la intubación intragástrica de grasa en ratas cuyo esfínter pilórico había sido ligado. Más aún estos datos sugieren que con alimentos inyectados intragástricamente, tiene lugar una baja actividad de la lipasa incluso después de 45 minutos. Esto

no es lo que ocurre sin embargo, en el caso de una conducta ingestiva normal. Así pues, se puede concluir que la fase cefálica es necesaria para que ocurra una actividad lipolítica normal.

Hasta el momento, no es conocido si esta acción enzimática es debida a lipasa gástrica o duodenal. Sin embargo, hay datos en contra de la existencia de un reflujo de lipasa desde el duodeno. Ha sido demostrado (Ehman, Albert and Jamieson, 1.971; García Moran, 1.973) que este mecanismo (reflujo duodenal) es muy raro en sujetos sanos. Más aún, la lipasa pancreática es activa en un pH de 6-8 mientras que la actividad de la lipasa gástrica ocurre en un pH de 3-4 (Borrowman and Darnton, 1.970; Cohen, Morgan and Hofman, 1.971).

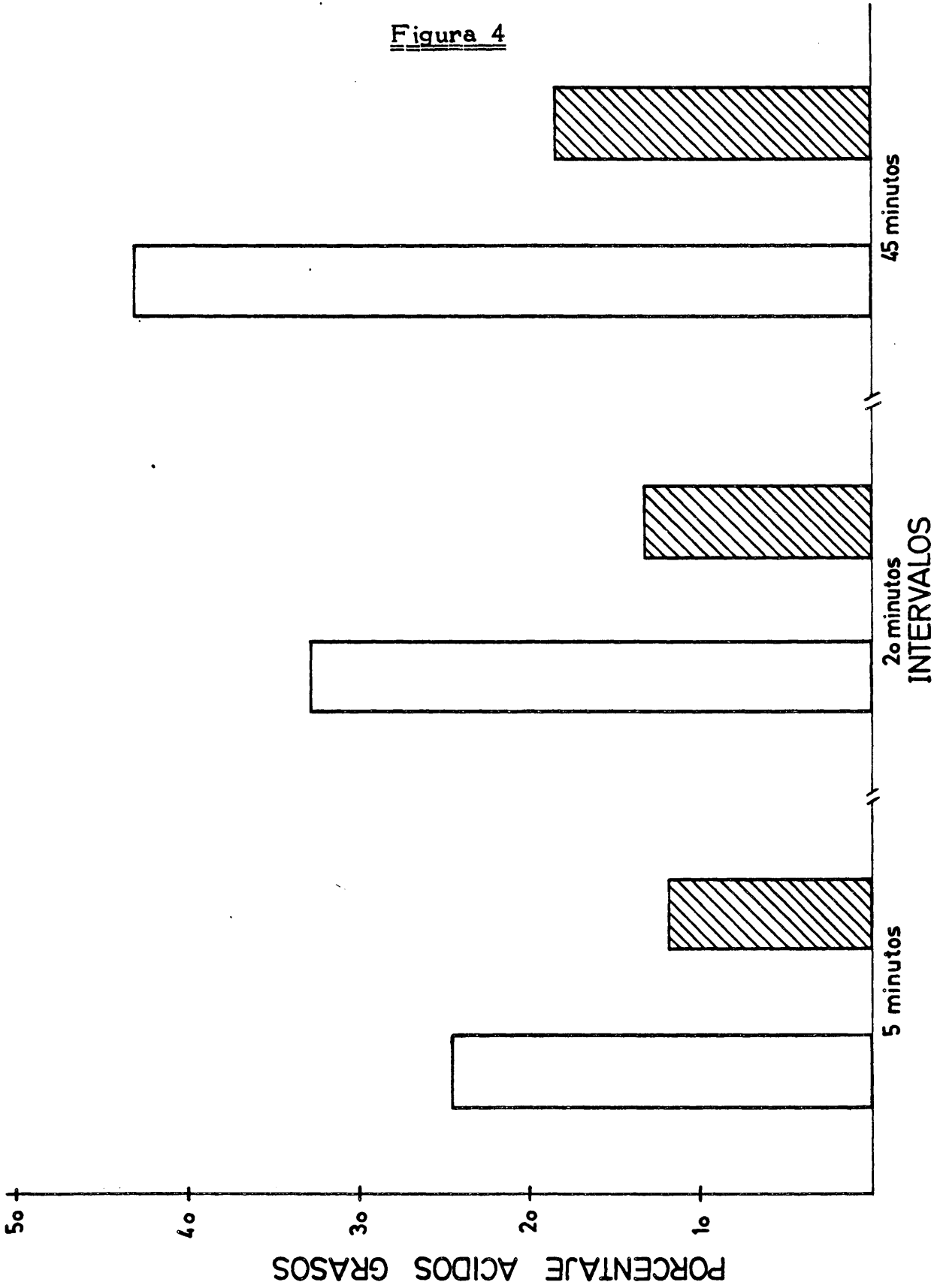
Tabla 4.- Porcentaje medio de ácidos grasos en función del tiempo de digestión transcurrido después de la consumición oral o in tubación intragástrica de leche evaporada (Carnation Co.).

<u>Tiempo</u>	<u>% ácidos grasos después de ingestión oral</u>	<u>% ácidos grasos después de intubación intragástrica</u>
Después de 5 minutos	24'7	11'8
Después de 20 minutos	33'0	13'2
Después de 45 minutos	43'3	18'5

Tabla 4

Figura 4.- Porcentaje de ácidos grasos en función del tiempo de digestión transcurrido después de la consumición oral o intubación intragástrica de leche evaporada. Las barras en blanco representan a la sustancia ingerida oralmente. Las barras rayadas representan la misma sustancia intubada.

Figura 4



ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE INSTILACIONES
GASTRICAS FISIOLÓGICAS Y NO FISIOLÓGICAS
SOBRE EL VACIADO GÁSTRICO

Experimento 5. - Estudio de los efectos de instilaciones gástricas fisiológicas y no fisiológicas sobre el vaciado gástrico.

En el Experimento 4 ya se ha demostrado que hay un enlentecimiento en los procesos enzimáticos que tienen lugar en el estómago cuando los alimentos no han sido tomados oralmente sino introducidos directamente en el estómago. Este Experimento intenta dar un paso más en la misma línea de acontecimientos: si hay menos ácido clorhídrico para mezclarse con los alimentos inyectados que cuando son oralmente ingeridos, deberá haber por tanto una disminución en la concentración de iones de Hidrógeno en el material que va abandonando el estómago. Esto posiblemente lleva consigo una disminución paralela en las secreciones de Secretina y colecystokinina (CCK) cuando el quimo entra al duodeno. Es sabido que tanto la secretina como CCK enlentecen el ritmo de vaciado gástrico (Burks, 1.976, Harvey, 1.975). Por tanto, un material con un pH más elevado llegando al duodeno, deberá producir un aceleramiento en el vaciado gástrico (Halvorsen, Doteval and Walan, 1.973; Hunt and Knox, 1.969).

Es también un hecho conocido que el aumento en la proporción de vaciado gástrico produce efectos nocivos en pacientes (el llamado "dumping syndrome" por ejemplo) (Roberts, 1.967). Se ha sugerido que estos cambios en el vaciado gástrico son consecuencia de: vagotomía (Johnston, 1.974), ausencia de secreción salivar (Malhotra,

1.967) o acloridria (Halvorsen, Doteval and Wan, 1.973).

En el Experimento 4 se ha visto que la ausencia de la fase cefálica debida a inyecciones intragástricas produce un desdoblamiento enzimático anormal. El propósito del Experimento 5 es comprobar si la alimentación normal y la intragástrica tienen un vaciado de ritmo diferente. Esto podría ayudar a comprender algunas de las causas del comportamiento aversivo que produce la alimentación intragástrica (Deutsch, Molina and Puerto, 1.976).

METODO

Animales.-

Los sujetos fueron 18 ratas albinas, machos, Sprague-Dawley de la misma descripción que en anteriores experimentos. El método quirúrgico y el periodo de recuperación son exactamente iguales al experimento anterior.

Las ratas eran entrenadas a beber 16'2% de dextrina (General Biochemicals Inc. Chagrin Falls, OH) hasta que mostraban síntomas de saciación. Este periodo de entrenamiento duraba 3 días.

Procedimiento experimental.-

Después de recuperarse, los animales eran divididos al azar en 6 grupos (3 animales en cada grupo). El día del experimento, a la mitad de las ratas (3 grupos) se les ofrecía a beber 15 cc. de la solución de dextrina

mientras que la otra mitad (los restantes 3 grupos) eran inyectados vía fístula con una cantidad semejante de dextrina y en la misma proporción por minuto. Un grupo de los que recibían dextrina oral y otro grupo de los que la recibían intragástricamente, eran sacrificadas al final de los siguientes intervalos: 5 min., 45 min. y 150 min. Cada animal era anestesiado con éter y su cavidad abdominal era abierta. El estómago era cuidadosamente sacado fuera de la cavidad, el esófago y el píloro fueron ligados y atados. Enseguida el estómago era aislado (cortando a nivel de las ligaduras hechas en el píloro y esófago) y su volumen medido introduciéndose en una probeta graduada llena de agua.

RESULTADOS

El volumen de contenidos gástricos que permanecía en el estómago era significativamente mayor en todos los animales de la condición oral que en la condición de intubación y esto para cada uno de los intervalos de tiempo utilizados (Mann-Whitney U. $p < 0.01$). Estos resultados demuestran que los alimentos que llegan al estómago, evitando la fase cefálica, poseen una mayor proporción de vaciado gástrico.

La Figura 5 y la Tabla 5 muestran una comparación entre la media del volumen del estómago para ambas condiciones a diferentes intervalos de tiempo.

DISCUSION

Este experimento demuestra que las inyecciones intragástricas de alimentos se caracterizan por un ritmo de vaciado gástrico más acelerado que cuando los mismos alimentos son normalmente ingeridos. Esta prematura entrada de sustancias en el duodeno, ha sido considerada como la causante de efectos patológicos (Roberts, 1.967) El vaciado gástrico es muy sensible a una serie de anomalías digestivas en el proceso de la digestión. Malhotra (1.967) demostró que la saliva disminuye la proporción de vaciado gástrico lo que él atribuye a la acción de la amilasa salivar. Sin embargo, incluso con una secreción de saliva normal, tiene lugar un aumento en el vaciado gástrico en pacientes que sufren acloridria (Halvorsen, Dotevall and Watan, 1.973) o como resultado de vagotomía en animales experimentales alimentados con una dieta líquida (Johnston, 1.974; Snowdon and Epstein, 1.970). Resultados similares han sido obtenidos cuando ocurre un desdoblamiento lipolítico anormal, como puede verse si se ponen juntos los datos del Experimento 4 y Experimento 5. Pero es bien conocido que tanto las secreciones salivares como las gástricas, son componentes resultantes de la fase cefálica, la cual es mediada en parte por el nervio vago. Así pues, la fase cefálica parece estar muy relacionada con el vaciado gástrico (Hunt, 1.959). Cuando uno o más de los componentes están ausentes, la proporción del vaciado aumenta significativamente.

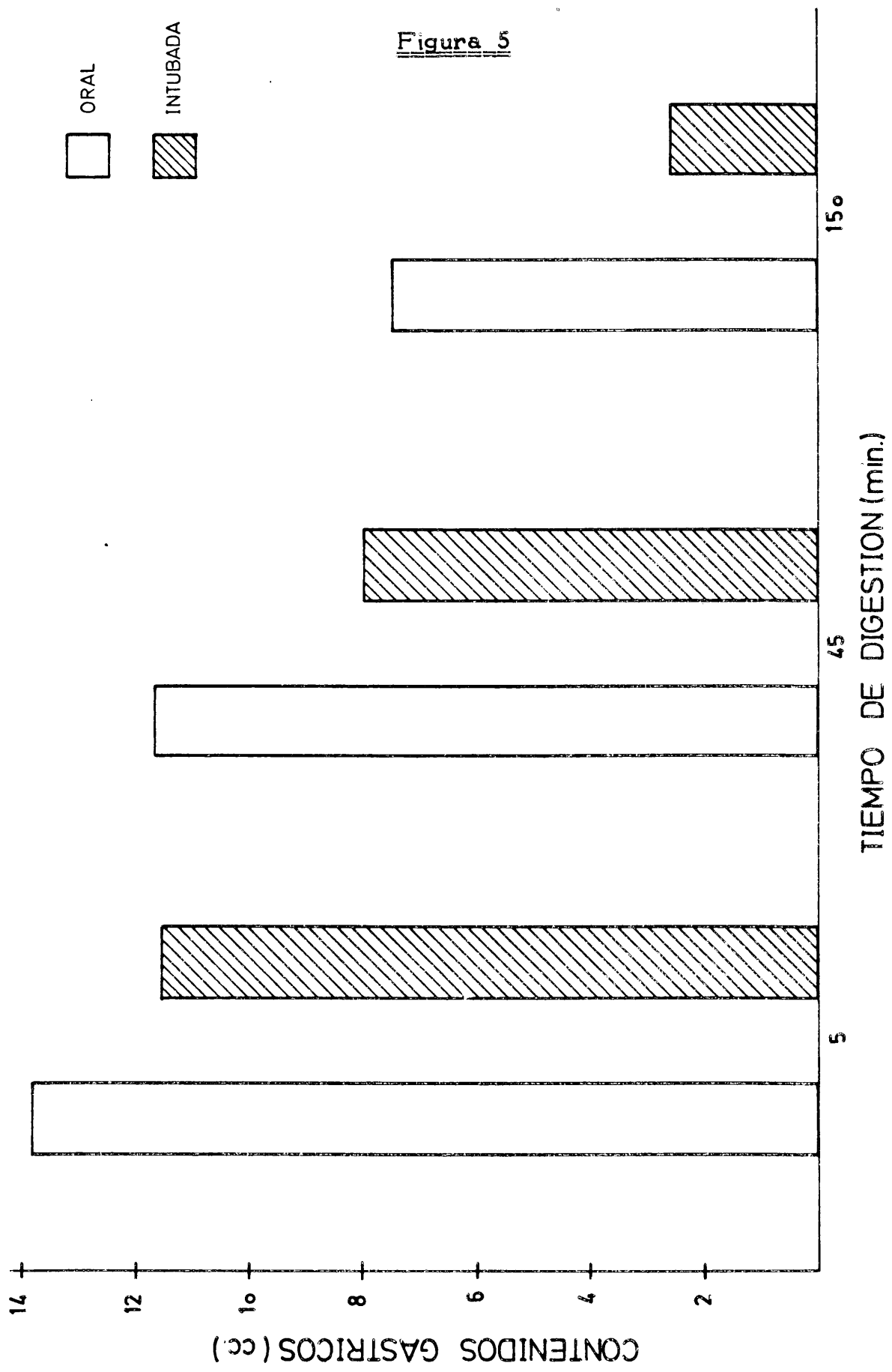
En conclusión, tanto este experimento como el anterior sugieren que los alimentos inyectados intragástricamente producen una serie de anormalidades digestivas (Beaumont, 1.959; Wolf and Wolf, 1.947). Estas anormalidades podrían ser una de las causas de las reacciones aversivas comprobadas en ratas al intubársele alimentos palatables (Deutsch, Molina and Puerto, 1.976). Por el contrario, efectos reforzantes solo han sido observados cuando los alimentos inyectados han sido digeridos previamente por animales donantes. En este caso la fase cefálica no ha sido eliminada y las sustancias inyectadas intragástricamente en animales recipientes han sufrido todos los procesos bioquímicos que tienen lugar durante un comportamiento nutritivo normal (Puerto, Deutsch, Molina and Roll, 1.976).

Tabla 5.- Volumen medio de los contenidos gástricos en función del tiempo transcurrido entre la consumición oral o la intubación in tragástrica de 16'2% de dextrina.

Tabla 5

<u>Condición</u>	<u>5 minutos</u>	<u>45 minutos</u>	<u>150 minutos</u>
Dextrina oral	13'8 cc.	11'7 cc.	7'5 cc.
Dextrina intubada	11'6 cc.	8'0 cc.	2'6 cc.

Figura 5.- Volumen de los contenidos gástricos en función del tiempo de digestión transcurrido después de consumición oral o intubación intragástrica de una solución de dextrina al 16'2%. Las barras en blanco representan a la sustancia oralmente ingerida. Las barras rayadas representan a la misma sustancia intubada vía fístula.



ALTERACION DE LA CONDUCTA ALIMENTICIA
POR FALTA DE AFERENCIAS CEFALICAS.
BULBECTOMIA Y CONSUMICION DE SUSTAN-
CIAS NATURALES Y PREDIGERIDAS

Cain, 1.975).

Así por ejemplo, se ha observado que en el hipotálamo lateral existen células que responden a la visión (Burton, Rolls and Mora, 1.976) de alimentos (Rolls, Burton and Mora, 1.976). Igualmente se han hecho registros unicelulares desde el núcleo del tracto solitario comprobándose que las células pertenecientes a este núcleo responden de modo diferente al gusto de un alimento determinado, dependiendo del estado nutritivo del animal (Glenn and Erickson, 1.976) y que la distensión gástrica puede modificar la selección gustativa de los alimentos (Brish and Halpern, 1.970; Zaiko and Lokshina, 1.963).

Más aún, el olfato ha sido considerado como un mediador de la saciación limitando la cantidad a ser ingerida (Le Magnen, 1.956).

Varias han sido las manipulaciones que se han hecho con esta aferencia sensorial para comprobar su papel real en la conducta nutritiva (para una revisión véase Alberts, 1.974; Wenzel, 1.974). A nivel periférico la técnica más elemental es la bulbectomía o destrucción de los bulbos olfatorios. Utilizándola, se ha podido comprobar en ratas que la conducta ingestiva se ve perturbada (La Rue and Le Magnen, 1.971). No sólo ocurre esto al eliminar los bulbos olfatorios sino que también ocurre al seccionar las fibras nerviosas que van del bulbo olfatorio al diencéfalo (La Rue y Le Magnen, 1.973; Payer 1.974). La bulbectomía ha sido también realizada quími-

camente mediante la aplicación intranasal de sulfato de zinc (La Rue, 1.975; Hofer, 1.976; Pager, 1.978) comprobando que los efectos perturbadores de ambos tipos de denervación olfatoria (quirúrgica y química) sobre la conducta alimenticia son similares. La aparición de una conducta nutritiva anormal se debe meramente a la pérdida de las aferencias sensoriales externas de tipo olfatorio (La Rue, 1.975; Pager, 1.978).

Otra técnica utilizada y para el estudio del olfato a nivel periférico ha sido el uso de registros multicelulares en las células mitrales del olfato, donde se ha comprobado que el comportamiento de dichas células son moduladas diferencialmente por el aroma de sustancias alimenticias y no alimenticias, en función del estado nutricional de los animales (hambrientos o saciados) (Pager, 1.976). La activación de las células mitrales es mayor cuando los animales están hambrientos y el estímulo aplicado es olor a una sustancia alimenticia (Pager, Giachetti, Holey and Le Magnen, 1.972). Chaput and Holley (1.976) han manipulado uno de los factores posibles de saciación - la distensión estomacal - y registrando desde las células mitrales y han podido comprobar que la distensión estomacal es un factor fundamental en la modulación de las aferencias olfatorias.

Con la idea de explicar los datos experimentales existentes sobre las consecuencias que en la ingestión produce la carencia de las aferencias olfatorias (La Rue and

Le Magnen, 1.971) y mostrar la importancia que dichas aferencias tienen en la fase cefálica, fueron diseñados los dos experimentos siguientes. El propósito pues, fué ver si la conducta nutritiva transtornada observada en animales bulbectomizados (La Rue and Le Magnen, 1.971) se debe a la carencia de esta parte de la fase cefálica (es decir del olfato).

Como ya ha sido demostrado en el Experimento 2 de esta Tesis, las sustancias nutritivas ingeridas y extraídas de un animal, poseen unas características físicas y bioquímicas que permiten ser inyectadas intragástricamente en otro animal de modo que producen efectos reforzantes.

Dichas sustancias conllevan todas las secreciones que tienen lugar durante la fase cefálica. Ya que un animal carente de olfato está falto de uno de los componentes de la fase cefálica (Grossman, 1.967) (posiblemente el más importante para una rata albina) fué hipotetizado que:

1º.- La eliminación de este sistema puede provocar en un animal la preferencia por alimentos que hayan sido previamente digeridos por otros animales en los que dicha aferencia sensorial no ha sido eliminada. Se supone que en el animal anósmico faltarán las secreciones que tienen lugar al comienzo de la fase cefálica, secreciones que el animal carente de aferencias olfatorias no sería capaz de compensar.

2º.- Una posible discriminación entre un alimento natural y otro que se supone haber sufrido las transformaciones fisiológicas y enzimáticas correspondientes a la fase cefálica, realizada por el animal valiéndose únicamente de la información orogástrica, de las consecuencias gástricas, tóxicas o reforzantes, que dicho alimento proporciona.

Experimento 6.- Alteración de la conducta alimenticia por falta de aferencias cefálicas. Bulbectomía y consumición de sustancias naturales y predigeridas.

En este experimento se intentó comprobar si, cuando a ratas anósmicas se les ofrece alternativamente dos tipos de alimentos, un día en su forma natural, y al día siguiente en forma predigerida muestran una preferencia significativa por alguna de ellas, como las hipótesis planteadas en la introducción sugerirían.

METODO

Sujetos.-

Los sujetos utilizados en este Experimento fueron 18 ratas macho albinas (de ellas 4 experimentales y 6 controles) de la raza Sprague-Dawley (Simonsen) pesando 350-400 grs. en el momento de la operación quirúrgica.

Método quirúrgico.-

Cada animal era anestesiado con Pentobarbital (Dibutal) (42 mg./kg.) y a continuación situadas adecuadamente en el aparato estereotáxico (Trent-Wells Instruments) para proceder a la ablación de los bulbos olfatorios. Con la ayuda del Atlas de Koning and Klippel (1.963) les fué practicada una sección inmediatamente anterior al lóbulo

frontal. Al finalizar el experimento, un examen histológico permitió comprobar que la bulbectomía había sido correctamente realizada y se observó que había sido completa en cada una de las ratas sin dañar el cortex frontal. El mismo procedimiento quirúrgico se siguió con los 6 animales controles. La única diferencia fué que los bulbos olfatorios permanecieron intactos.

Procedimiento experimental. -

Los animales tuvieron dos semanas de recuperación después de la operación quirúrgica, durante las cuales tuvieron libre acceso a comida sólida y a agua. Pasadas las dos semanas, los animales fueron colocados en las mismas cajas de plexiglás utilizadas en anteriores experimentos en donde fueron privadas de comida durante 16 horas. Los dos primeros días fueron dedicados a entrenamiento que consistió en acostumar a las ratas a hacer una sola ingestión al día con una dieta líquida (dextrina diluida en agua al 16'2%: Cal. Biochem. Laboratories). Durante este entrenamiento, a los animales no se les permitía tomar alimentos sólidos. Una vez familiarizadas con la dieta líquida, dió comienzo la situación experimental propiamente dicha, que duraría dos días. Los animales fueron divididos en dos grupos. A un grupo se les ofrecía a beber durante 6 horas (desde la 11 de la mañana hasta las 5 de la tarde) leche evaporada condensada (Carnation Co.) y diluida al 50%. El otro grupo tenía acceso a su vez, a una mezcla de leche y secreciones gástricas.

tricas que previamente había sido extraída de animales donantes. Al siguiente día la situación experimental era invertida: los animales que en la sesión anterior habían ingerido leche en su estado natural, durante esta sesión bebían la mezcla de leche y secreciones gástricas: en cambio las ratas que el día anterior habían ingerido leche pre-digerida, al día siguiente bebían leche evaporada. Al finalizar las 6 horas del experimento, una bureta con agua era ofrecida a cada uno de los animales. No tenían acceso a ningún tipo adicional de alimento. Las cantidades ingeridas durante las seis horas fueron anotadas. Se realizó un experimento control con 6 ratas pseudo-bulbectomizadas. Toda la situación experimental era exactamente igual, excepto que los bulbos olfatorios de estos animales no habían sido seccionados.

En este experimento fué necesario utilizar gran número de ratas donantes (8 ratas) puesto que los animales experimentales ingerían oralmente durante 6 horas las mezclas procedentes de las extracciones gástricas. Los animales donantes estaban equipados con una fístula intragástrica: fueron entrenadas durante varios días a ingerir leche diluida al 50% en cajas especiales en donde carecían de libertad de movimientos. Las extracciones gástricas eran practicadas mientras las ratas permanecían en dichas cajas y unos 20 minutos después de la saciación. La mezcla extraída de la cavidad gástrica de los animales donantes era vertida en buretas graduadas de 50 cc. en las cuales era ofrecida a los animales experimen-

les. Tal mezcla de leche-secreciones era renovada cada dos horas durante las 6 que duraba la situación experimental.

RESULTADOS

Los resultados están presentados en las figuras 6 y 7 y las Tablas 6 y 7. La preferencia en animales anósmicos por alimentos previamente digeridos es manifiesta y estadísticamente significativa (Mann-Whitney $U = 0$; $p < 0'014$) contrastando con los resultados obtenidos en ratas con falsa bulbectomía que no fueron significativos (Mann-Whitney $U = 13$; $p > 0'05$). Puesto que el experimento duraba 6 horas, no podemos asegurar si la preferencia por alimentos digeridos en animales con déficit olfatorio, se debe a los postefectos producidos por tales sustancias a corto o a largo plazo. Un experimento en que los datos pudieran ser interpretados a corto plazo, era necesario; con esta intención fue diseñado el Experimento 7.

Tabla 6.- Cantidades totales ingeridas por los animales experimentales (bulbectomizados) durante 6 horas correspondientes a las dos sesiones del Experimento 6.

Tabla 6

<u>Rata</u>	<u>Leche digerida</u>	<u>Leche no digerida</u>
1	75'0	53'4
2	63'7	53'6
3	67'3	60'3
4	66'6	43'5

Figura 6.- Cantidades totales de leche digerida y leche no digerida consumidas por los 4 animales experimentales (sin bulbos olfatorios) durante 6 horas correspondientes a las dos sesiones del Experimento nº 6. Las barras rayadas representan consumición de leche digerida. Las barras en blanco representan consumición de leche no digerida.

Figura 6

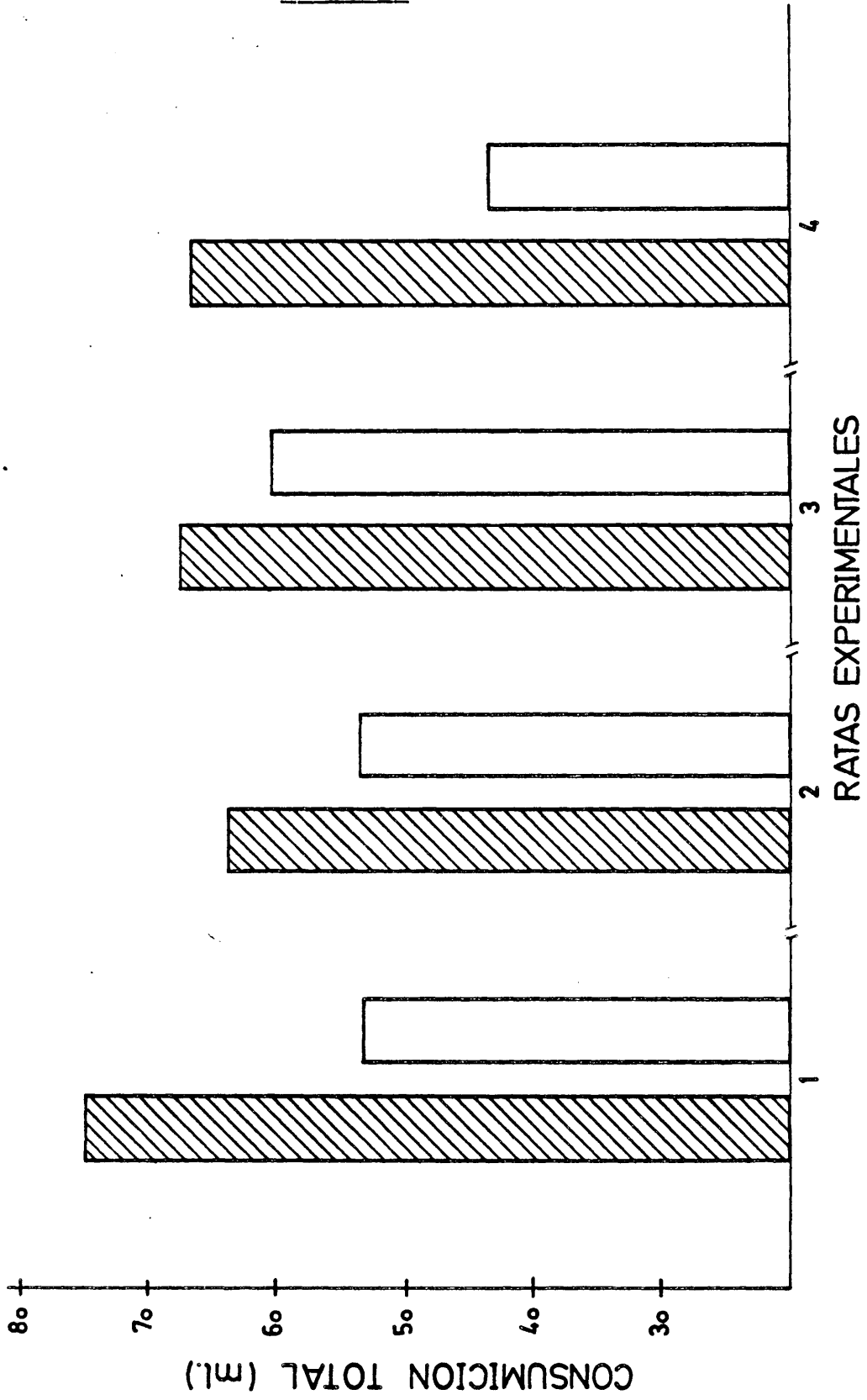


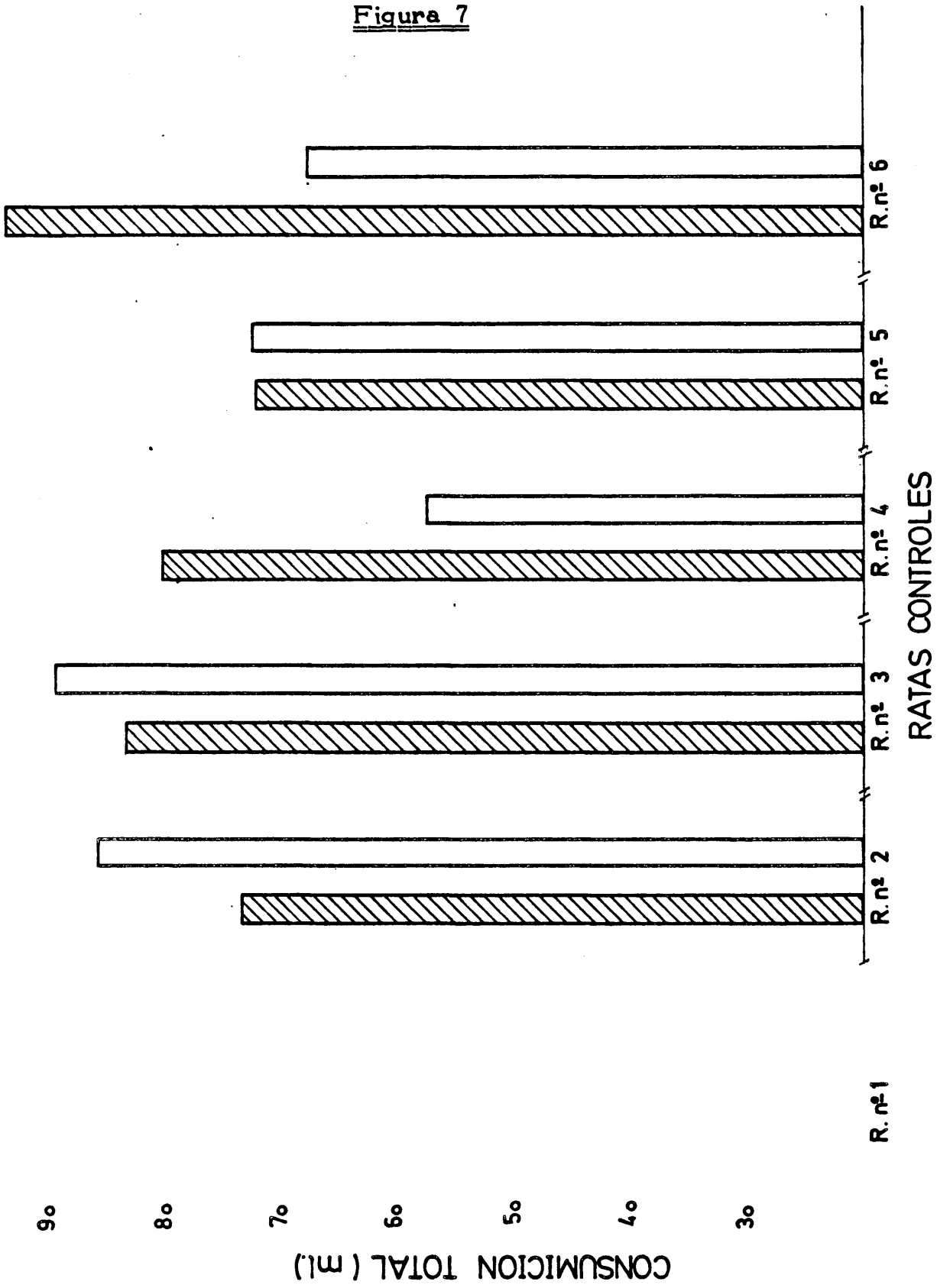
Tabla 7.- Cantidades totales ingeridas por los 6 animales controles (con falsa bulbectomía) durante 6 horas correspondientes a las dos sesiones del Experimento 6.

Tabla 7

<u>Rata</u>	<u>Leche digerida</u>	<u>Leche no digerida</u>
1	81'5	74'5
2	73'4	86'0
3	83'5	89'4
4	80'1	57'3
5	72'2	72'4
6	93'9	67'6

Figura 7.- Consumiciones totales de leche predigerida y no digerida realizada por los 6 animales controles (con falsa bulbectomía) durante las 6 horas correspondientes a las dos sesiones del Experimento 6. Las barras rayadas representan consumición de leche digerida. Las barras en blanco representan consumición de leche no digerida.

Figura 7



LAS AFERENCIAS OLFATORIAS EN UNA
TAREA DE DISCRIMINACION DE NUTRIENTES

Experimento 7. - Las aferencias olfatorias en una tarea de discriminación de nutrientes.

A la vista de los resultados obtenidos en el Experimento 6 puede llegarse a la conclusión de que efectivamente los animales a quienes se ha seccionado los bulbos olfatorios muestran clara preferencia por sustancias pre-digeridas; se supone que dichas sustancias han sufrido las transformaciones propias de la fase cefálica. Los datos del experimento anterior indican que las sustancias no digeridas son ingeridas en menor cantidad, quizá porque el carecer de las transformaciones cefálicas las hace más difícil de digerir en un animal que no puede proveer dichas secreciones.

Sería interesante conocer si esta detección se podría llevar a cabo en un espacio de tiempo más corto y con una situación experimental distinta, es decir: cuando el animal tenga las dos opciones al mismo tiempo que permitiría a los animales mostrar claramente sus preferencias por uno u otro alimento. Esto es lo que se hizo en el Experimento 7.

METODO

Sujetos. -

Los sujetos que en total se utilizaron en este Experimento fueron 20 ratas albinas de la misma descripción que las del experimento anterior. Los animales experimen

tales fueron 7 a las cuales les fué practicada una bulbectomía. 6 ratas fueron utilizadas como controles. Una falsa bulbectomía fué realizada en ellas. Las restantes 7 ratas fueron utilizadas como donantes de donde habrían de ser extraídas las sustancias a ser ingeridas por las ratas experimentales.

Procedimiento quirúrgico.-

Los 7 animales experimentales fueron sometidos al mismo tipo de operación quirúrgica que la descrita en el Experimento anterior. En los animales controles se practicó una falsa bulbectomía consistente en lo siguiente: Cada animal fué anestesiado bajo Pentobarbital (Diabotal) (42 ms./kg.) y colocado en el aparato estereotáxico (Trent Wells Instruments). La cavidad craneana era abierta pero sin practicar una sección del bulbo olfatorio. Seguidamente los animales fueron inyectados con 30.000 unidades de penicilina (Duracilin). Dos semanas transcurrieron entre la operación y el comienzo del Experimento.

Procedimiento Experimental.-

Pasadas las dos semanas de recuperación los animales fueron colocados en cajas individuales de plexiglás ya descritas. El día primero del Experimento, una boquilla metálica conectada a una bureta graduada conteniendo la sustancia a ser ingerida fué introducida por uno de los agujeros de la caja. A la mitad de las ratas les fué ofrecida leche evaporada durante 15 minutos introducida

a través del agujero situado en la izquierda de la caja. La otra mitad de los animales recibía leche digerida para beber durante el mismo periodo de tiempo, introducida por el agujero de la derecha de la caja. El día segundo, la situación era invertida. El tercero y cuarto día la situación experimental fué una repetición de lo realizado en el día primero y segundo respectivamente. Se consideró que durante quince minutos los animales podrían ingerir la cantidad suficiente de sustancia nutritiva para llegar a un comportamiento de saciación. La prueba fundamental tuvo lugar al quinto día del experimento: Dos buretas terminando en dos boquillas metálicas eran introducidas simultáneamente a través de los dos agujeros de la caja de plexiglás. Se tuvo cuidado al colocar las boquillas de las buretas con teniendo los dos tipos de sustancias: la leche digerida siempre había sido colocada en el agujero de la derecha de la caja mientras que la leche evaporada normal siempre había sido introducida a través del agujero de la izquierda. Estas posiciones se conservaron el día de la prueba de elección. Cada animal tenía opción a beber de las dos buretas durante una hora.

El mismo procedimiento experimental fué seguido con los animales que sirvieron de controles.

RESULTADOS

Los datos están expuestos en las Figuras 8 y 9 y las Tablas 8 y 9. Los resultados del Experimento 6 fueron repetidos en el presente Experimento utilizándose un

radigma experimental diferente y en más corto espacio de tiempo. En una situación de elección pues, se observó una clara preferencia por las sustancias predigeridas (Mann-Whitney $U = 8$; $p < 0'019$) en animales carentes de aferencias olfatorias. En el Experimento control, en cambio, no fué observada diferencia significativa en la preferencia por uno u otro tipo de sustancia (Mann-Wjtney $U = 9$; $p > 0'05$). Aunque hay que constatar que en los animales controles se observó una ligera preferencia por las sustancias predigeridas.

DISCUSION

Las razones y los mecanismos por los que las aferencias olfatorias influyen en la conducta nutritiva no son conocidos hasta el momento. Conexiones anatómicas y neurofisiológicas entre los bulbos olfatorios y los centros hipotalámicos por ejemplo han sido identificadas. También se ha hipotetizado que debe existir algún lugar o lugares en el Sistema Nervioso Central en donde se produzca la integración informativa proveniente de los medios interno y externo (Wyrwicka, 1.969).

La estrecha relación existente entre los lugares de proyección olfatorias y las áreas rinencefálicas y diencefálicas relacionadas con la nutrición, representan las bases estructurales de las posibles interacciones entre las aferencias olfatorias y las respuestas de ingestión alimenticia (Le Magnen, 1.971 b).

El sistema olfatorio ha sido intensamente investigado en sus aspectos neuroanatómico y neurofisiológico durante los últimos años; igualmente los mecanismos neurales que están a la base de la conducta nutritiva han sido y son sujeto de interés. Hay hallazgos neuroanatómicos recientes que permiten conectar las proyecciones olfatorias centrifugas y centrípetas con estructuras de la parte anterior del cerebro participantes en la regulación de la ingestión de alimentos (Lohman and Lammers, 1.967; Price and Powell, 1.970 a y 1.970 b; Scott and Leonard, 1.971). Igualmente el área olfatoria recientemente descubierta en el cortex frontal (Tanabe, Iino, Doshima and Takagi, 1.974) está íntimamente relacionada con la secreción de jugo gástrico (Klopper, 1.968) y con la conducta ingestiva en general (Kolb, 1.974; Kolb and Noneman, 1.975; Kolb, Whishaw and Schallert, 1.977).

Las conexiones polisinápticas entre los bulbos olfatorios y el área preóptica son bien conocidas (Powell, Cowan and Raisman, 1.963; Riss, Halpern and Scalia, 1.969; Mc. Leod, 1.971; Heimer, 1.972; Scott and Chaffin, 1.975) al igual que con el hipotálamo lateral (Scott, and Pfaffman, 1.968; Scott and Leonard, 1.971; Heimer, 1.972). Neuronas situadas en diversos lugares de la corteza se han visto afectadas por la estimulación eléctrica o química del bulbo olfatorio. Existen células en el hipotálamo lateral que responden con latencias relativamente cortas a dicha estimulación (Scott and Pfaffman, 1.967)

También, neuronas situadas en las vías de proyección como son el fascículo telencefálico medio y la stria medullaris, son activadas por estimulación eléctrica de los bulbos olfatorios (Komisaruk and Beyer, 1.972). Haciendo una sección a nivel de la stria medullaris y el fascículo telencefálico medio, Larue and Le Magnen (1.973) obtuvieron el mismo tipo de alteración en la conducta ingestiva que el observado en los casos de bulbectomía; este fué un modo de corroborar con un estudio de tipo comportamental los hallazgos neuroanatómicos y neurofisiológicos.

Por medio de qué mecanismos se puede relacionar el sentido del olfato con la conducta nutritiva?. Se ha hipotetizado que un posible mecanismo mediador podía ser la secreción gástrica. La sola estimulación de la mucosa pituitaria es suficiente para producir un aumento en la secreción de jugo gástrico (Garin, Froment, Amic et Delorme, 1.929; Schapiro, Britt, Gross and Gaines, 1.971). Estructuras corticales y subcorticales a las que llegan aferencias olfatorias están también relacionadas con la secreción de jugo gástrico: un aumento en la secreción gástrica se obtiene mediante la estimulación del área pre-óptica (Sen and Anand, 1.957 a; Feldman, Birnbaum and Behar, 1.961). Igual ocurre al estimular los núcleos amigdalinos (Sen and Anand, 1.957 b; Anand and Dua, 1.955) o el hipotálamo lateral produciéndose aumento en la secreción de jugo gástrico (Brooks, 1.967; Misher and Brooks 1.966) llegando en ciertas circunstancias experimentales a causar úlceras gástricas o duodenales en los animales

(Porter, Movius and French, 1.953; French, Porter, Cavanaugh and Longmire, 1.957). También el neocortex ha sido relacionado con la secreción de jugo gástrico (Davey, Kaada and Fulton, 1.950; Klopper, 1.954; Sen and Anand, 1.957). Así estimulando el giro orbital de la corteza se ha obtenido un aumento en la secreción de ácido con una latencia mucho más rápida que cuando son ciertas zonas del hipotálamo las que se estimulan. Este área cortical parece coincidir con el área olfatoria descrita por Tanabe (1.974).

Ante estas pruebas experimentales cabe la posibilidad de pensar que los mecanismos olfatorios pueden influir en la conducta nutritiva a través de este circuito neuroanatómico que ha sido expuesto más arriba. En el caso de una bulbectomía, los impulsos procedentes de la periferia y que se dirigen hacia las áreas centrales, son abolidos. Como parte integrante de la fase cefálica, dichos impulsos periféricos podrían desempeñar un papel importante en la ingestión de alimentos. Al seccionar los bulbos olfatorios, ha sido eliminada una parte de la fase cefálica de la secreción; a consecuencia de esto, una situación digestiva anómala puede ocurrir en el tracto gastrointestinal que se podría traducir en una conducta nutritiva trastornada y diferente de la normal (Larue et Le Magnen, 1.971).

Es un hecho conocido que en personas que no ven ni huelen los alimentos al ser ingeridos, (falta de fase ce

fálica) su jugo gástrico es ligeramente alcalino (Maggie, 1.973). Esta falta de acidez en las secreciones podría explicar que nuestros animales anósmicos prefieran los alimentos que llevan incorporados las secreciones que su déficit olfatorio les impide aportar.

En los dos experimentos anteriores se ha comprobado que la conducta nutritiva de la rata anósmica difiere de la del animal normal es decir del que conserva sus vías olfatorias intactas. Los animales bulbectomizados discriminan entre una sustancia inmodificada y otra que ha sufrido las transformaciones correspondientes a la fase cefálica. En los animales controles no se observó tal discriminación. Parece probable que la discriminación fuera llevada a cabo en el sistema gastrointestinal. Este hecho probaría una vez más la capacidad sensitiva del estómago o duodeno para detectar sustancias tóxicas o reforzantes (Chernogovskii, 1.963; Puerto, 1.977).

Es muy probable que en la rata anósmica la ingestión de alimentos carentes de las transformaciones que le aporta la fase cefálica, produzcan anormalidades digestivas semejantes a las observadas con la técnica de prealimentación intragástrica. Cuando se suprimen las aferencias olfatorias, las sustancias ingeridas no poseen las propiedades necesarias para poner en marcha todo el proceso digestivo normal (Pavlov, 1.910).

Si nos preguntamos por los mecanismos a través de los que este fenómeno tiene lugar, se puede postular que:

1º) Podría ser esencial la falta de ácido clorídrico en la cavidad gástrica, que concuerda con el hecho demostrado de que la privación olfatoria reduce la actividad vagal (Schapiro, 1.971) que inicia la secreción de ácido clorídrico por las células parietales de la mucosa gástrica (Pavlov, 1.910; Grossman, 1.963).

En caso de bulbectomía, los mensajes vagales eferentes llegando a las vísceras se enlentecen posiblemente con el consiguiente descenso en la secreción de jugos gastrointestinales.

2º) Otro posible mecanismo podría ser la falta de secreción salivar; se sabe que el olor actúa de una manera refleja sobre las secreciones de las glándulas salivares (Elsberg Spotnitz and Strogin, 1.942). Por otro lado ha sido demostrada la relación entre hipotálamo lateral y secreción de saliva (Rožkowska and Fonberg, 1.972); e incluso existe la evidencia de que algún componente de la saliva desencadena la secreción de jugo gástrico (Levine 1.965). Esto favorecería la hipótesis aquí defendida de que una de las razones de la conducta nutritiva anormal observada en animales anósmicos es la escasez de secreciones en el tracto gastrointestinal.

Tabla 8.- Cantidades totales de las dos sustancias ingeridas por 7 animales bulbectomizados las sustancias (leche digerida y no digerida) eran ofrecidas simultáneamente durante una hora el día 5º del Experimento 7.

Tabla 8

<u>Rata</u>	<u>Leche digerida</u>	<u>Leche no digerida</u>
1	27'0	2'8
2	16'2	4'8
3	15'0	15'3
4	30'6	4'7
5	11'8	8'8
6	17'8	10'5
7	10'1	16'6

Figura 8.- Cantidades totales ingeridas por cada uno de los 7 animales bulbectomizados durante la prueba de selección entre una sustancia predigerida y otra no digerida. Dichas sustancias eran ofrecidas simultáneamente durante una hora el día 5^o del Experimento n^o 7.

Figura 8

□ LECHE NO DIGERIDA
▨ LECHE PREDIGERIDA

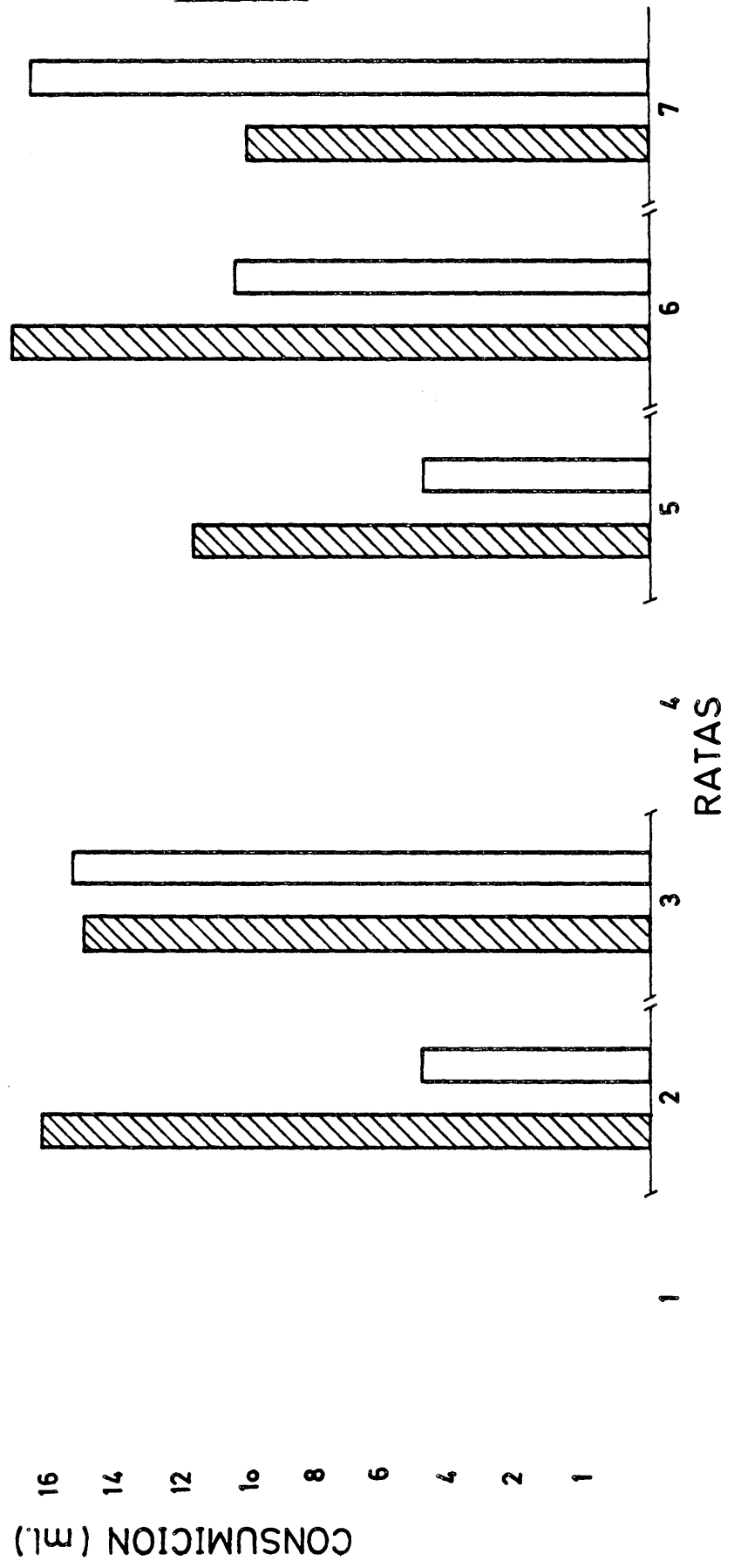


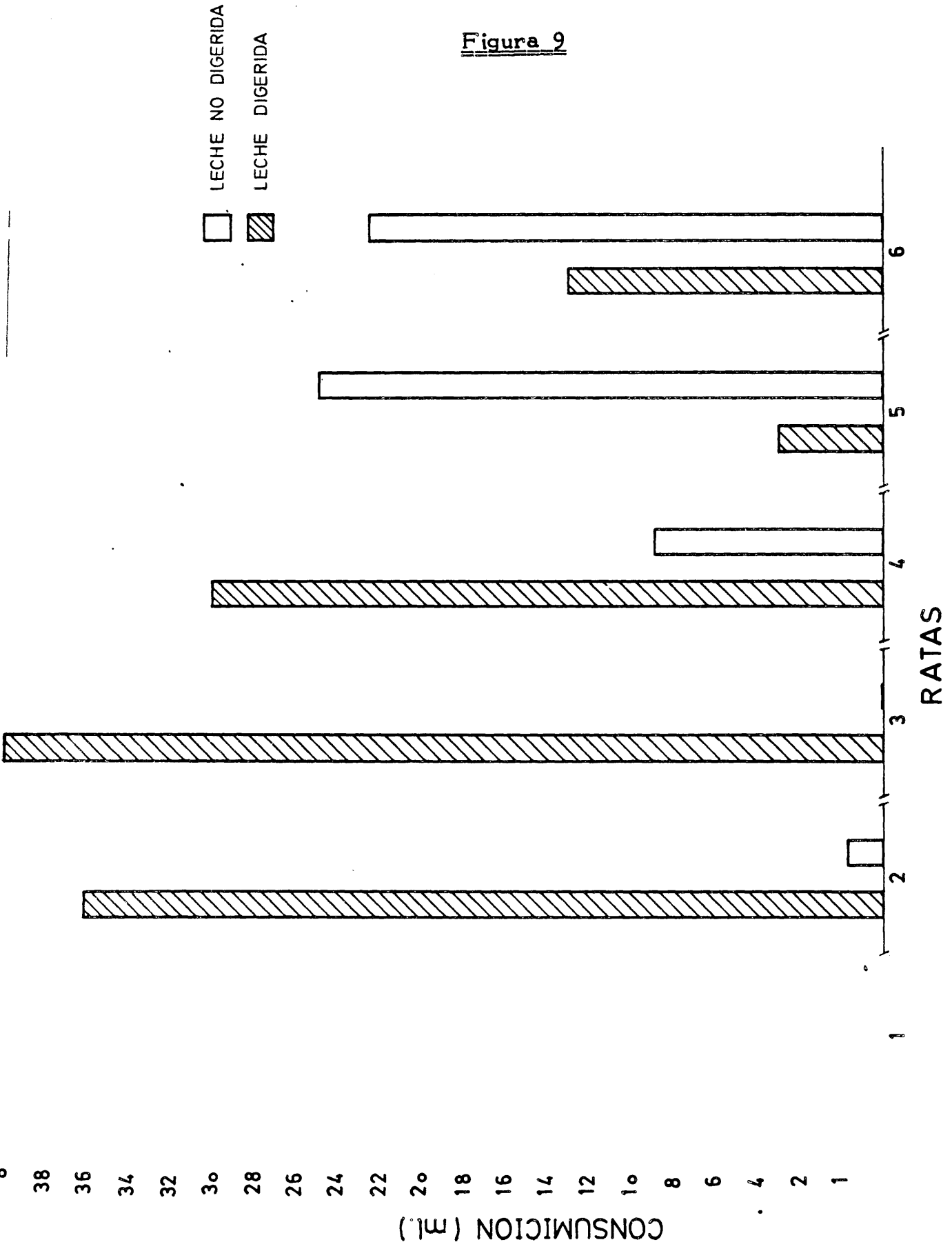
Tabla 9.- Cantidades totales de las dos sustancias ofrecidas (leche digerida y no digerida) por los 6 animales controles (falsa bulbectomía) durante una hora. Los dos tipos de sustancias eran ofrecidas simultáneamente el 5º día del Experimento 7.

Tabla 9

<u>Rata</u>	<u>Leche digerida</u>	<u>Leche no digerida</u>
1	16'0	15'4
2	36'2	0'8
3	40'0	0'0
4	30'2	8'9
5	3'0	23'8
6	13'2	22'5

Figura 9.- Cantidades totales ingeridas por cada uno de los 6 animales controles (falsa bulbectomía) durante la prueba de selección entre una sustancia predigerida y otra no digerida. Dichas sustancias eran ofrecidas simultáneamente durante una hora el día 5º del Experimento nº 7

Figura 9



SACIACION Y PREALIMENTACION INTRAGASTRICA:
FASE CEFALICA E INTERVALO DE TIEMPO HASTA
LA RESPUESTA CONSUMATORIA

Experimento 8.- Saciación y prealimentación intragástrica: fase cefálica e intervalo de tiempo hasta la respuesta consumatoria.

En experimentos anteriores se ha demostrado que la ausencia de fase cefálica durante la ingestión alimenticia perturba la secuencia digestiva impidiendo una conducta nutritiva normal. Asimismo han sido mencionados los efectos nocivos que resultan de la manipulación mecánica o química del tracto digestivo (Sudakov and Rogecheva, 1.961; Bykov, 1.956). Vómitos y náuseas resultan de usar tales procedimientos. Síntomas de malestar semejantes han sido observados en seres humanos cuando los alimentos son colocados directamente en la cavidad gástrica (Beaumont, 1.959; Hollander, Sober, New York, 1.949). Igualmente ha sido demostrado (Deutsch, Molina and Puerto, 1.976) que los animales rechazan la ingestión de sabores pareados con inyecciones intragástricas de sustancias nutritivas edibles. Este tipo de conducta es propio del Condicionamiento Aversivo, fenómeno muy estudiado durante los últimos tiempos (Rozin and Kalat, 1.971; Revusky and García, 1.971).

El propósito de este Experimento consiste en demostrar la existencia de un mecanismo periférico de saciación, a corto plazo y a nivel gastrointestinal, evitando al mismo tiempo la variable aversión que ocurre cuando la fase cefálica es eliminada.

Los factores periféricos que intervienen en la conducta

ta motivada de ingestión alimenticia, se pueden subdividir en dos grupos:

- 1) Factores Orofaríngeos, que actúan durante la respuesta consumatoria.
- 2) Factores Gastrointestinales. Estos se dividen a su vez en:
 - a) preabsortivos (acumulación de alimentos en el estómago-duodeno y comienzo de la digestión) y
 - b) postabsortivos (las sustancias son asimiladas y transferidas a la sangre). Según la creencia más generalizada, estos últimos factores son los encargados de reducir el desequilibrio homeostático característico del hambre.

Con el fin de estudiar independientemente la contribución de estos dos grupos de factores a la saciación, la técnica utilizada más frecuentemente ha sido la "prealimentación intragástrica". Consiste en inyectar alimentos directamente en el estómago (Kohn, 1.951; Smith and Duffy, 1.955; Smith, Pool and Weinberg, 1.962) o duodeno (Ehman, Albert, Jamieson, 1.971; Snowdon, 1.975; Liebling, Eisner, Gibbs and Smith, 1.975). En todos estos experimentos se elimina la respuesta consumatoria. Utilizando esta técnica se concluye que la alimentación oral es más reforzante que la intragástrica (Miller and Kessen, 1.952) y que el efecto combinado de los factores orofaríngeos y gastrointestinales es mayor que el de uno de ellos por separado (Baile, Zinn and Mayer, 1.971;

Holman, 1.969; Jordan, 1.969).

Puesto que en este experimento se pretenden estudiar los mecanismos de saciación a corto plazo y a un nivel gastrointestinal, se requiere para ello una técnica experimental en la que no participen los factores orofaríngeos; es decir, la prealimentación intragástrica.

La diferencia fundamental existente entre este experimento y aquellos que anteriormente utilizaron la misma técnica consiste en que las sustancias inyectadas serán reforzantes (véase el Experimento 2) y que deben lógicamente producir efectos semejantes a los que producen ingestiones orales, puesto que, aunque inyectadas vía fístula gástrica, alcanzan al sistema gastrointestinal en condiciones similares a como llegarían oralmente.

Por otra parte el punto de vista de que el mecanismo de saciación a corto plazo ocurre a nivel gástrico, está en contraposición de la opinión de algunos autores que le otorgan un valor subsidiario en favor de los receptores orofaríngeos. Se ha considerado que tales factores son esenciales en el mecanismo de saciación a corto plazo (Pfaffman, 1.960; Young, 1.967; Le Magnen, 1.969; Cabanac, 1.971), asignándoseles también un valor de refuerzo secundario (Miller and Kessen, 1.952) o refuerzo de tipo motivacional (Epstein and Teitelbaum, 1.962).

Este Experimento examinará también este punto de vista teniendo en cuenta una serie de variables que ante-

riormente no habian sido consideradas. Estas variables son: la inclusión de la fase cefálica al utilizar la prealimentación intragástrica evitando una conducta aversiva en los animales. Para ello se utilizan sustancias predigeridas extraídas de animales donantes que las ingieren oralmente, y que evitan anomalías digestivas (ver Experimento 5) como la aceleración del vaciado gástrico y que podía ser la explicación de un fenómeno observado por diferentes autores: A saber, la consumición alimenticia posterior a la alimentación intragástrica es siempre mayor (menos reforzante) a la que ocurre después de la ingestión oral a pesar de que los volúmenes gástricos fueran idénticos en ambos casos y que favorece esta teoría de carácter orofaríngeo (Miller and Kessen, 1.952, Jordan 1.969). Una segunda variable en relación con la anterior y que generalmente ha pasado desapercibida, ha sido el factor tiempo. Por experimentos previos es conocido que el ritmo de vaciado gástrico está en función del volumen ingerido (Hunt and Mc Donald, 1.954), de las secreciones que concurren en la cavidad gástrica (Hunt, 1.959) y de la concentración de la dieta (Hunt, 1.956).

Cabe pues esperar que la ingestión posterior pueda estar influida por el tiempo transcurrido entre la preinyección y la conducta consumatoria posterior, como será comprobado en este Experimento. Si la ingestión posterior aumenta al aumentar el intervalo de tiempo entre preinyección e ingestión oral posterior, sería prueba de que

un mecanismo periférico de tipo gástrico es la variable crítica en el fenómeno de la saciación a corto plazo; y esto es lo que en realidad se encontró.

METODO

Sujetos.-

Los sujetos utilizados en este experimento fueron 12 ratas albinas, machos de la raza Sprague-Dawley (Simon Laboratories) cuyo peso al comenzar el Experimento fué de 350-400 grs .; 6 de los animales eran utilizados como experimentales, los 6 restantes se utilizaron como animales donantes.

Método quirúrgico.-

Tanto los animales experimentales como los donantes estaban provistos de una fístula gástrica implantada según descripción expuesta más arriba.

Procedimiento experimental.-

A todas las ratas se les permitió una semana de recuperación a continuación de la operación quirúrgica. Pasada la cual los animales fueron entrenados a ingerir dietas líquidas una vez al día y durante 5 días consecutivos. Pasados esos 5 días de entrenamiento, los animales experimentales fueron colocados en cajas individuales de plexiglás (16'5 x 30'4 x 35'5 cms.) en donde las sesiones

experimentales tendrían lugar. Los animales destinados a ser donantes fueron colocados en cajas especiales que les privaban de movimientos en donde se les daba a beber leche evaporada (Carnation Co.) hasta que mostraron un comportamiento típico de saciación. Pasados 20 minutos, eran realizadas extracciones desde la cavidad gástrica de estos animales. Los productos extraídos eran los destinados a ser utilizados como prealimentación intragástrica de los animales experimentales. Estos animales recibían tales extracciones a un ritmo de 1'6 cc./minuto (el ritmo normal de ingestión de dietas líquidas en ratas) a través de conectores de plástico insertado en la fístula intragástrica. La preinyección era siempre de 8 cc. La respuesta consumatoria de la misma sustancia a la inyectada (leche evaporada Carnation Co.) era medida en cada animal experimental en las siguientes condiciones:

- 1) Simultaneando la inyección intragástrica con la respuesta consumatoria.
- 2) Teniendo lugar la respuesta consumatoria inmediatamente después de la inyección.
- 3) Pasados 5 minutos después de haber sido inyectadas.
- 4) " 20, " " " " " " "
- 5) " 45 " " " " " " "

Dos condiciones más fueron añadidas, que habrían de servir como controles:

- 1) Preinyección de 8 cc. de suero fisiológico. Respues-

ta consumatoria inmediatamente después.

2) No había preinyección alguna. La respuesta consumatoria fué igualmente medida.

Cada una de estas condiciones fué repetida 3 veces variando el orden, lo que dió un total de 21 sesiones experimentales que fué la duración del experimento.

RESULTADOS

Como puede verse en la Figura 10 y la Tabla 10, las cantidades ingeridas posteriormente a la prealimentación intragástrica depende de dos variables: la cantidad ingerida y el tiempo transcurrido entre inyección y respuesta consumatoria. A los 45 minutos, los animales ingieren una cantidad similar a la de las dos condiciones de control es decir, cuando la inyección fué de suero fisiológico (Mann-Whitney, $U = 14$, $p > 0'05$) o en el caso de no inyección (Mann-Whitney, $U = 17$, $p > 0'05$). No hay apenas diferencia entre la ingestión posterior a la inyección de suero fisiológico y la de no inyección, es decir, entre las dos situaciones de control (Mann-Whitney $U = 14$, $p > 0'05$). Esto puede deberse al posible vaciado gástrico rápido del suero; esta sustancia no parece tener efecto alguno en suprimir la ingestión. Un dato más corroborando esto último es el hecho de que las consumiciones inmediatamente posteriores a la inyección de suero fisiológico y las de leche digerida son significativamente distintas (Mann-Whitney, $U = 4$; $p < 0'013$).

Si se hace una comparación entre los efectos sobre la ingestión posterior que tiene la prealimentación simultánea a la ingestión que tiene lugar 45 minutos después, se observa una diferencia significativa (Mann-Whitney, $U = 6$ $p < 0.032$). El factor tiempo ha debido ser aquí importante.

DISCUSION

Las modificaciones (alimentos predigeridos) introducidas en este estudio, permiten afirmar que no se está tratando de un fenómeno de aversión; asimismo ha permitido aislar los factores orofaríngeos de los gastrointestinales de un modo válido.

Así pues, con intención de probar que existe un mecanismo de saciación de tipo periférico y concretamente gastrointestinal se ha utilizado el llamado "preloading" o prealimentación intragástrica de sustancias nutritivas. Experimentos similares habían sido llevados a cabo anteriormente (Khon, 1.951; Berkun, Kessen and Miller, 1.952; Smith and Duffy, 1.955) midiéndose los efectos saciativos por reducción en la ingestión posterior. Desgraciadamente tales experimentos no tuvieron en cuenta la variable aversión. La técnica de inyecciones intragástricas puede producir aversión condicionada como recientemente se ha demostrado (Deutsch, Molina and Puerto, 1.976). Esto ha dado lugar a que los estudios anteriores hayan sido reinterpretados. El hecho de que las inyecciones intra-

gástricas o intraduodenales produzcan a menudo reducción en la ingestión posterior, puede ser debido no solamente a saciación como hasta ahora se había asumido. La posibilidad de que ocurra un fenómeno de tipo aversivo no puede ser descartada. Solo cuando se tenga seguridad de que tal variable de aversión es evitada, se podrá asegurar que se está estudiando un comportamiento nutritivo.

La primera conclusión a que permiten llegar los resultados obtenidos aquí, consiste en que los alimentos intragástricamente inyectados (y por tanto sin la intervención de los factores orofaríngeos) son saciadores en la misma medida que lo son los alimentos que se ingieren oralmente. Si se observan las cantidades ingeridas cuando la inyección intragástrica es simultánea a la respuesta consumatoria y cuando no hay preinyección, se comprueba que la diferencia entre ambas ingestiones es aproximadamente la cantidad de sustancia preinyectada (Jordan 1.969; Wolike, Jordan & Stellar, 1.969). Igualmente la misma diferencia existe entre las cantidades ingeridas después de la situación "inmediatamente" y situación "suero fisiológico". Las cantidades totales en la cavidad gástrica son aproximadamente iguales. Y en unos casos hubo prealimentación intragástrica y en otros no. La interpretación más adecuada es que la alimentación intragástrica sacia tanto como la alimentación oral, siempre que las sustancias sean física y bioquímicamente adecuadas (Pavlov, 1.910; Beaumont, 1.959), es decir, que no les falte el

primer eslabón desencadenante de secreciones que es la fase cefálica o estímulo psíquico (Crawhaw, Fraser and Warreder, 1.968; Moore and Schenkenberg, 1.974; Shannon, 1.974). Estos resultados, pues, ponen en duda la importancia de los factores orofaríngeos (Le Magnen, 1.969) en el mecanismo que hace cesar la ingestión. Apoyan sin embargo que este mecanismo se encuentra a nivel gastrointestinal. El papel predominante que se le había asignado a los factores orofaríngeos ya ha sido también puesto en duda por medio de los experimentos que utilizan como técnica la "alimentación ficticia" (Gibbs, Young Smith, 1.973; Young, Gibbs, Antin, Holt and Smith, 1.974; Antin, Gibbs and Smith, 1.977). En dichos experimentos los animales ingieren durante horas.

Los alimentos no se acumulan en la cavidad gástrica y por tanto no se observan signos de saciación (Young, Gibbs, Antin, Holt and Smith, 1.974). Este experimento, junto con la alimentación ficticia, pues, cuestionan que los factores orofaríngeos hay que situarlos en una nueva perspectiva. Ellos juegan un papel importante en la consumición de alimentos como vehículos de la fase cefálica o psíquica, pero su papel en el mecanismo de la saciación a corto plazo parece ser nulo.

Otro factor que hay que tener en cuenta al utilizar prealimentación intragástrica como método experimental es el tiempo transcurrido entre la preinyección gástrica y la respuesta consumatoria.

Los datos obtenidos en este experimento indican que la ingestión posterior aumenta en función del tiempo. Esto puede ser explicado en términos de vaciado gástrico que como es sabido está en función del volumen (Hunt and Mc Donald, 1.954). Cuando la respuesta consumatoria ocurre simultánea o inmediatamente después a la preinyección, ambas cantidades (la intubada y la oral) se suman en la cavidad gástrica puesto que el vaciado gástrico no ha debido comenzar todavía. En cambio, pasados 45 minutos por ejemplo, la cantidad intubada posiblemente ha pasado al duodeno por lo que la consumición del animal debe ser mayor. De hecho parece ser que a los 45 minutos, toda la preinyección se ha vaciado al duodeno puesto que las cantidades ingeridas igualan a las de la situación de control.

Estos datos, pues, pueden favorecer la idea de que el animal cesa en una conducta ingestiva cuando el estómago alcanza un volumen dado de sustancias nutritivas.

Del mismo modo este experimento parece descartar la posibilidad de que la saciación a corto plazo se debe a un factor de temprana absorción como algunos autores han defendido (Booth, 1.977). De acuerdo con una teoría que defiende la absorción como principal mecanismo de saciación, las cantidades ingeridas a los 45 minutos debían haber sido menores que inmediatamente después de la prealimentación ya que lógicamente la absorción debe haber sido mayor a los 45 minutos que cuando no transcurre tiempo alguno.

De lo anteriormente expuesto se deduce que el sistema gastrointestinal es esencial en el control de la saciación a corto plazo y esto puede comprobarse cuando se ha evitado la variable aversión mediante la utilización del estímulo adecuado. Qué mecanismos gastrointestinales son los encargados o responsables de detener la conducta ingestiva, es algo desconocido hasta el momento y será objeto del próximo experimento.



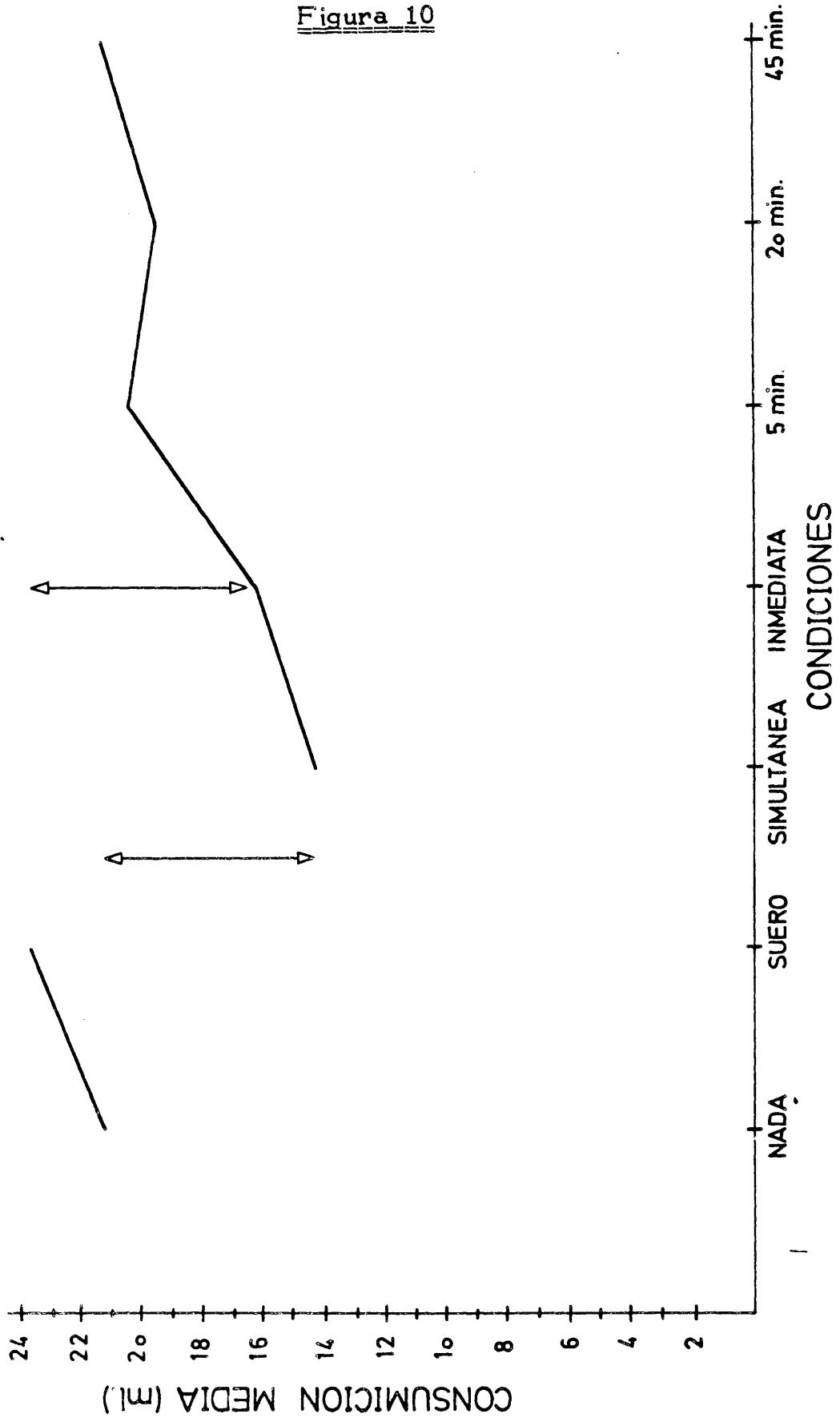
Tabla 10.- Consumición media de una sustancia ofrecida con posterioridad de una prealimentación intragástrica llevada a cabo por los 6 animales del Experimento 8. Los promedios se obtuvieron de los tres días en que la misma situación fué repetida para cada animal.

Tabla 10

<u>Prealimentación intragástrica</u>	<u>Ingestión (ml.)</u>
Nada	21'3
Suero	23'8
Simultánea	14'3
Inmediatamente	16'3
5 minutos	20'6
20 minutos	19'6
45 minutos	21'4

Figura 10.- Promedios de las cantidades ingeridas por los animales del Experimento 8 (N = 6) transcurridos diferentes intervalos de tiempo después de una prealimentación intragástrica. Dos situaciones de control son también incluidas en la gráfica: no prealimentación e inyección de suero fisiológico.

Figura 10



FUNCION DE LOS MECANORRECEPTORES
GASTRICOS EN LA SACIACION A CORTO
PLAZO

Experimento 9.- Función de los mecanorreceptores gástricos en la saciación a corto plazo.

A lo largo de esta serie experimental ha sido mostrada la capacidad del tracto gastrointestinal para detectar sustancias que tienen un valor reforzante o no (Experimentos 1 y 2) dependiendo de la inclusión o exclusión de la fase cefálica o estímulo psíquico; la fase gástrica por sí sola (Experimento 3) no es suficiente para producir refuerzo intragástrico. En ausencia de la fase cefálica ocurren una serie de anormalidades enzimáticas (Experimento 4) y digestivas (Experimento 5) que pueden ser la base del condicionamiento gástrico aversivo. Basta la ausencia de uno solo de los factores que posibilitan la fase cefálica - el olfato - para que el modelo de ingestión alimenticia difiera del de la ingestión normal (Experimentos 6 y 7).

Ha sido también delimitada la contribución de los factores orofaríngeos a la regulación de ingestión de alimentos: Su inclusión como posibilitadores de la fase cefálica es requerida para que se lleve a cabo una conducta nutritiva normal. Asimismo, se ha comprobado (Experimento 8) cómo dichos factores no son esenciales en detener la ingestión, sugiriéndose que posiblemente las señales de saciación tengan su origen en otros lugares del tracto digestivo, concretamente en la cavidad gastrointestinal.

El propósito de este Experimento es estudiar la contribución de los mecanorreceptores gástricos al mecanis-

mo de saciación a corto plazo.

Es conocido que el sistema gastrointestinal posee 3 tipos de receptores: osmorreceptores (Harper and Spivey, 1.968; Hunt, 1.956), quimorreceptores (Davinson, 1.972) y mecanorreceptores (Paintal, 1.954). Estímulo natural para estos últimos receptores gástricos es la distensión del estómago producida por los alimentos (Paintal, 1.973). En los mecanorreceptores examinados se observa que el nivel de actividad de sus vías nerviosas está relacionada linealmente con el grado de distensión (Paintal, 1.954; Hopkins, 1.966).

Por otra parte, el término "saciación a corto plazo" se aplica al mecanismo causante del cese en la ingestión de alimentos, antes de que los mecanismos de absorción ocurran. La rapidez de este mecanismo hace suponer que pueda ser de carácter neural (Novin, 1.976).

Muchos autores han hablado del proceso dual de la saciación alimenticia (Le Magnen, 1.972; Panksepp, 1.974; Mogenson, 1.976) aunque muchas veces se haya confundido el mecanismo que hace cesar la ingestión (saciación a corto plazo) con el que mantiene a un animal saciado hasta la próxima ingestión (saciación a largo plazo).

A pesar de que en diferentes ocasiones han sido propuestos los factores orofaríngeos (Pfaffman, 1.960; Young, 1.967), los gástricos (Share, Martyniuk and Grossman, 1.952) o intestinales (Smith, 1.974) como los determi-

antes de la saciación a corto plazo, nadie ha demostrado cual es el factor primordial y los mecanismos a través de los cuales actúa.

Cannon (1.912) defendió la importancia de los factores periféricos en la conducta nutritiva. Este autor identificó saciación con la ausencia de contracciones gástricas. Experimentos posteriores utilizando técnicas tales como la resección o denervación gástrica (Wangstein and Carlson, 1.931; Snowdon, 1.970) han puesto a prueba la teoría de Cannon. Ahora bien, en sujetos gastrectomizados o denervados, la saciación presenta características diferentes a las de los sujetos normales (Tsang, 1.938; Rezeck and Novin, 1.976); lo cual, junto con el fenómeno de no-saciación observado con la técnica de "alimentación ficticia" hacen pensar que la localización gástrica de la teoría de Cannon no era del todo errónea.

Generalmente, cuando se estudia la contribución de los factores gástricos a la saciación, la técnica más utilizada ha sido la estimulación de la cavidad gástrica con balones, agua o sustancias (Janowitz and Grossman, 1.949; Berkun, Kessen and Miller, 1.952; Share, Martyniuk and Grossman, 1.952; Smith and Duffy, 1.957), todo lo cual puede aportar consecuencias dolorosas y aversivas a los sujetos (Sudakov and Rogacheva, 1.961; Deutsch, Molina and Puerto, 1.976).

Con el fin de evitar los fenómenos aversivos que de las técnicas anteriores pudieran resultar, aquí se ha

utilizado un método diferente: el de las extracciones parciales de los alimentos ingeridos, una modificación de la "alimentación ficticia".

Mediante la utilización de esta técnica se manipulan exclusivamente los mecanorreceptores quedando los restantes receptores gástricos (osmorreceptores y quimorreceptores) inalterados. Así, pues, si una pequeña disminución en el volumen ingerido se refleja en una alteración consiguiente del comportamiento nutritivo (comprobado por una reingestión posterior), ello sería prueba de que los mecanorreceptores determinan el tamaño de las ingestiones; es decir, que son los responsables de la saciación a corto plazo. En realidad esto fué demostrado ser cierto.

METODO

Sujetos.-

Los sujetos utilizados en este Experimento fueron 8 ratas albinas, machos, de la raza Sprague-Dawley (Simonsen Laboratoires) cuyo peso oscilaba entre 300-350 grs.

Método quirúrgico.-

Las 8 ratas estaban provistas de una fístula intragástrica cuya implantación responde al procedimiento descrito en el Capítulo II.

Procedimiento experimental. -

Transcurrida una semana durante la cual los animales se recuperaron de la operación quirúrgica, se procedió a privarlos de agua y comida durante 23 horas, al cabo de las cuales fueron colocadas en cajas donde son privadas de movimientos. Una vez allí, les fué ofrecida una boquilla metálica conectada a una bureta cilíndrica graduada conteniendo dextrina diluida en agua al 16'2%. Esto se repitió durante tres días consecutivos. La finalidad era familiarizar a los animales con las cajas experimentales, solo en las cuales tendrían acceso a alimentos. También se pretendía habituar a las ratas con el nuevo horario de ingestión de alimentos.

El cuarto día, la misma concentración de dextrina les fué ofrecida para su ingestión. Cuando se observó un comportamiento de saciación en cada una de las ratas, se procedió a hacer extracciones gástricas a través de unos conectores de plástico; un extremo del conector entra dentro de la fístula gástrica; el otro extremo terminaba en una aguja truncada insertada en una jeringa de 10 cc. Mediante esta técnica ("alimentación ficticia" modificada) las sustancias ingeridas se acumulaban en el estómago. Pasado cierto tiempo, se procedía al cese de la ingestión. Transcurridos cinco minutos después de que la alimentación cesara, se procedía a extraer parte de lo consumido. Con objeto de que los animales se habituara a las extracciones gástricas, esto fué repetido varios días.

El Experimento propiamente dicho consta de dos variables, cada una de las cuales se realizó en dos sesiones exactamente iguales: Los animales ingerían una dieta alimenticia (leche evaporada diluida al 50% en agua) hasta mostrar signos de saciación cuyo criterio era una pausa de cinco minutos sin consumir. Pasados estos cinco minutos, eran extraídos bien 5 cc. (1ª variable) o bien 25% de la cantidad total ingerida (2ª variable). Ambas condiciones eran repetidas durante dos días consecutivos. La ocurrencia de una nueva ingestión posterior a la extracción era observada anotándose las cantidades ingeridas después de transcurridos 5, 10 y 15 minutos. Esto se realizaba tanto si la extracción había sido de 5 cc. o del 25% de lo ingerido. La latencia entre saciación y reingestión era también anotada. Un experimento control fué realizado con los mismos animales. Todo el procedimiento experimental era idéntico, excepto que no se realizaban extracciones de contenidos gástricos.

RESULTADOS

Están representados en la Tabla 11 y la Figura 11. Las cantidades totales ingeridas por los animales durante la primera ingestión son muy similares en los animales experimentales y en los controles. Sin embargo, la segunda es significativamente máyor en los primeros que en los segundos: extracción de 5 cc. (Mann-Whitney, $U = 3$ $p < 0.01$); extracción del 25% (Mann-Whitney, $U = 4$; $p < 0.01$). En los animales experimentales, tanto en la

variante consistente en extracciones de 5 cc. como en la de 25% las ingestiones posteriores compensan aproximadamente lo extraído (obsérvese que para el caso de 5 cc. la compensación es casi total).

DISCUSION

En este Experimento se pone de manifiesto que existe un mecanismo periférico de saciación a corto plazo que está en función del volumen de la cavidad gástrica. Estos resultados contradicen la existencia de una fase pre gástrica condicionada que determine el tamaño de la ingestión (Le Magnen, 1.974). También está en desacuerdo con la saciedad hepática (Novin, 1.976) o humoral (Smith and Gibbs, 1.976) a corto plazo. Las razones son obvias: Si la estimulación orofaríngea de la primera consumición fué suficiente y exacta para producir saciación, no hay explicación para que el animal reasuma una nueva ingestión (estimulando de nuevo sus cavidades orofaríngeas) ya que a nivel orofaríngeo no hubo modificación alguna. En cuanto a la saciación postabsortiva, las razones son de tiempo: la absorción y asimilación de nutrientes no puede ser llevada a cabo tan rápidamente. Por otro lado, tampoco tales mecanismos han sido alterados. La modificación solo afectó al volumen gástrico. La técnica experimental utilizada en el presente Experimento permite que tanto la fase pregástrica como la intestinal permanezcan inalterables. Solo han sido manipulados facto-

res exclusivamente gástricos, concretamente los interorreceptores de la cavidad estomacal.

Cabe preguntarse por cual de los tres tipos conocidos de interorreceptores puede ser el que detecte o señalice el mecanismo de saciación. Aunque en varias ocasiones (Mc Cleary, 1.953; Schwartzbaum and Ward, 1.958) han sido propuestos unos hipotéticos osmorreceptores como mecanismos reguladores de la ingestión a corto plazo, sin embargo no parecen ser los candidatos ideales para desempeñar tal función: en este Experimento, la tonicidad (osmolaridad) de las sustancias usadas era la misma en la parte experimental que en la control y sin embargo el comportamiento observado en los animales es significativamente distinto. Además, el argumento de que los osmorreceptores juegan un papel importante en la regulación de ingestión alimenticia ha sido cuestionada algunas veces experimentalmente (Gutman and Krausz, 1.969).

En cuanto a los quimorreceptores, aunque posiblemente más relacionados con los mecanorreceptores y a veces difícilmente separables de ellos (Paintal, 1.973) tampoco parecen ser los encargados de detectar la ausencia de una pequeña cantidad de volumen gástrico. Incluso después, de realizadas las extracciones, el estímulo químico inherente a estos receptores, no ha variado. Los quimorreceptores parecen estar más relacionados con la secreción y motilidad gástrica (Paintal, 1.957), sensación de dolor y úlcera (Iggo, 1.966) así como de ser los encarga-

dos de detectar fenómenos tales como la aversión (Chernigovskii, 1.963) y refuerzo intragástrico (Puerto, 1.977)

En varias ocasiones se ha aludido a la distensión gástrica como responsable de la saciación a corto plazo (Stunkard, 1.975; Mogenson, 1.976); incluso se han utilizado procedimientos experimentales similares al empleado en el presente Experimento. Así, Snowdon (1.970) extrajo la totalidad de los contenidos gástricos en ratas después de una comida normal; observó que el intervalo entre comidas decrecía considerablemente, aunque la segunda ingestión era algo menor al volumen que estos animales normalmente ingieren, Estos resultados condujeron al autor a aceptar un modelo periférico del control de la ingestión espontánea de alimentos. Sin embargo, sus resultados no permiten concluir que el factor periférico sea exclusivamente gástrico ya que al extraer todo lo ingerido también se eliminaron los factores postabsortivos así como los factores debidos a osmorrepción y quimorrepción.

Davis and Campbell (1.973) utilizaron también la técnica de extracciones gástricas. Su propósito fué. estudiar el fenómeno de la "alimentación ficticia" por medio de extracciones parciales a diferentes intervalos de tiempo después de que la primera ingestión hubiera comenzado. Por esta causa, los datos obtenidos en la segunda ingestión se ven sesgados por los mecanismos de absorción o de hambre (es decir, ausencia de saciación) invalidando

sus resultados para una comprensión de los mecanismos de saciedad a corto plazo objetivo de este Experimento. A ello hay que añadir el desconocimiento que los autores anteriormente citados tenían de la variable volumen gástrico (sus animales ingerían dietas sólidas de las que sólo eran privados durante cuatro horas) lo cual conlleva también a desconocer el efecto de las extracciones sobre el vaciado gástrico (Hunt, 1.954) y su efecto sobre los restantes mecanismos intestinales, a los cuales los mismos autores atribuyen un valor primordial en experimentos posteriores.

En el Experimento presente, los factores intestinales no han sido afectados y el volumen gástrico era conocido exactamente. Por lo tanto el comportamiento del animal solo es atribuible a la alteración de los mecanorreceptores gástricos única variable alterada durante la fase experimental.

El hecho de que los animales, durante la fase control del Experimento, raramente ingerieran alimentos a continuación de las extracciones, elimina la posibilidad de que los mismos animales en la fase experimental ingirieran casualmente.

La técnica experimental empleada en este estudio tiene su aspecto más positivo en que permite eliminar la variable de aversión de tanta importancia en el comportamiento nutritivo; una característica permanente del Condicionamiento Aversivo es el rechazo de los alimentos. El he

cho de que la mayoría de los animales vuelvan a alimentarse después de las extracciones, muestra claramente la ausencia de factores negativos en el desarrollo del Experimento.

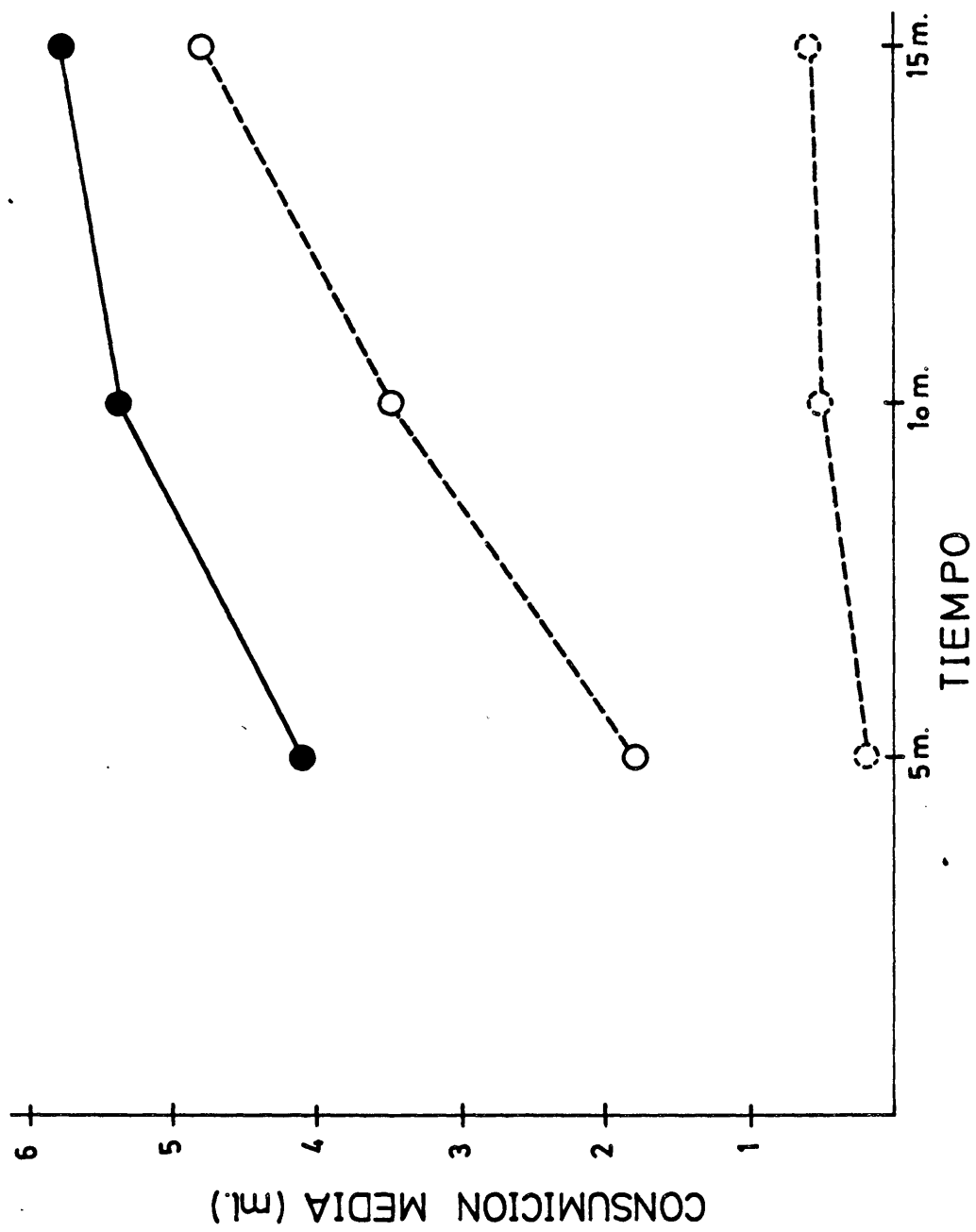
Las conclusiones, pues, a que el presente Experimento lleva; favorecen la existencia de un mecanismo periférico que detecta la saciación. Dicho mecanismo parece radicar en los mecanorreceptores gástricos que fueron los afectados al extraer parte de los contenidos estomacales. Se postula que este mensaje debe ser de naturaleza nerviosa, dada la rapidez con que actúa, en apoyo de lo cual hay alguna evidencia experimental (Anand and Pillai, 1.967, Sharma, 1.969).

Tabla 11.- Cantidades totales ingeridas por los animales (N 3 8) del Experimento 9, durante los 15 minutos siguientes a la extracción de cierta cantidad de contenidos gástricos. Las cantidades correspondientes a cada animal son la media de lo ingerido durante las dos sesiones del Experimento.

Tabla 11

<u>Rate</u>	<u>Condición experimental</u>		
	<u>Extracción 5 cc.</u>	<u>Extracción 25%</u>	<u>No extracción</u>
1	6'2	9'0	2'6
2	4'2	6'8	2'2
3	2'2	2'9	0'0
4	6'9	7'6	0'0
5	6'8	9'8	0'0
6	7'3	6'6	0'2
7	1'8	2'8	0'0
8	3'9	1'7	0'0

Figura 11.- Ingestión total en ml. llevada a cabo por los animales (N = 8) del Experimento 9 durante los 15 minutos siguientes a la extracción gástrica de sustancias oralmente ingeridas. Obsérvese como a los 15 minutos la reinges-tión es equivalente a la cantidad extraída. Los círculos en negro representan extracciones de 25% de lo ingerido. Los círculos en blanco representan extracciones de 5 cc. Los círculos a líneas interrumpidas representan la situación control (no extracción).

Figura 11

DISCUSION GENERAL: CONCLUSIONES

DISCUSION GENERAL

Los resultados de la presente serie experimental indican que existe un mecanismo periférico a nivel gastrointestinal para la detección de la saciación a corto plazo.

Estos experimentos apoyan la existencia de mecanorreceptores gastrointestinales capaces de hacer cesar la conducta ingestiva. Dicho fenómeno puede ocurrir en ausencia de información orofaríngea, aunque para su estudio se requiere que los factores cefálicos estén presentes. Esto ha sido metodológicamente demostrado mediante el uso de las técnicas de inyecciones intragástricas directas de sustancias nutritivas que llevan incorporada la fase cefálica al haber sido previamente ingeridas por animales donantes. De este modo queda delimitado el papel que los factores orofaríngeos juegan en la conducta ingestiva: únicamente el ser vehículos o posibilitadores de la fase cefálica. Su presencia no parece ser necesaria en el mecanismo causante del cese de la ingestión.

Sin embargo, la contribución de los mecanorreceptores gástricos a la sensación de la saciedad a corto plazo, sí parece ser importante.

Con objeto de poner en evidencia el significado funcional de tales mecanorreceptores, así como para poder dilucidar el cometido exacto de las aferencias olfatogustati

vas en el comportamiento nutritivo, se presentaban varios problemas que había que resolver, y algunos prerrequisitos metodológicos habían de ser tenidos en cuenta.

Es un hecho que, a pesar de la proliferación de estudios acerca del mecanismo de la saciación, no se conoce el factor o factores determinantes de tal tipo de conducta.

Dos hechos contribuyeron al planteamiento de toda esta serie de experimentos introduciendo una metodología nueva que permitiera estudiar la contribución de los factores gástricos a la saciación a corto plazo, así como el papel exacto que en la conducta nutritiva juegan los factores orofaríngeos: Uno de estos hechos fué la lectura de la obra de Pavlov y en especial sus trabajos sobre la fisiología del sistema digestivo (Pavlov, 1.910). El otro hecho fué la observación de un fenómeno de condicionamiento aversivo, incluso a agua, producido por las inyecciones intragástricas o intraduodenales de sustancias no tóxicas en ratas (Deutsch, Molina and Puerto, 1.976). Esto hizo suponer que posiblemente las reducciones de ingestión que los autores aseguran haber encontrado a consecuencia de inyecciones intragástricas, podrían no ser debidas necesariamente a saciación. Esto es corroborado por informes procedentes de casos clínicos en los que la introducción directa de alimentos en la cavidad gástrica daba lugar a malestar o manifiesto discomfort (Wolf and Wolf, 1.947; Janowitz, Hollander, Orringer, Levy, Winkenstein, Kaufman and Margolin, 1.950). Todo ello hizo

pensar (Puerto, Deutsch, Molina and Roll, 1.976) que, dado que los alimentos siguen una secuencia de procesos neuroendocrinos antes y durante su llegada a la cavidad gástrica (fase cefálica), los estímulos nutritivos empleados para el estudio del área gastrointestinal no eran los adecuados; estas sustancias no alcanzaban el tracto digestivo en las mismas condiciones fisiológicas en que lo hacían después de una alimentación oral normal.

Efectivamente; el Experimento 1 demostró la incapacidad de sustancias naturales para producir refuerzo intragástrico. El paradigma experimental utilizado permitía al animal elegir entre la inyección de una sustancia alimenticia y la de suero fisiológico. Los resultados mostraban una tendencia a evitar las sustancias nutritivas; era un caso más de condicionamiento aversivo. Por tanto, las conclusiones a que se había llegado acerca del mecanismo de saciación utilizando inyecciones intragástricas, no eran válidas. Si las sustancias destinadas a estimular el tracto digestivo son incapaces de producir refuerzo, difícilmente el fenómeno de la saciación de origen gástrico podrá ser estudiado utilizando dicha metodología. De aquí la necesidad de un paradigma nuevo para que sean estimulados los receptores gastrointestinales, permaneciendo inalterados al mismo tiempo los receptores orofaríngeos.

Las sustancias deben llegar directamente a la cavidad gástrica sin estimular los receptores orofaríngeos. Pero también se requería (como hemos dicho más arri-

ba) que tales sustancias hubieran sufrido las modificaciones fisiológicas y enzimáticas inherentes a la fase cefálica o psíquica, la cual es posibilitada por las aferencias sensoriales que intervienen en el acto de ingerir. Solución viable a este problema era la utilización, como estímulos intragástricos, de sustancias previamente digeridas (Puerto, Deutsch, Molina and Roll, 1.976). Tales sustancias poseen las mismas características que las que excitan los receptores gástricos durante las condiciones alimenticias normales; deben estar fisiológicamente y enzimáticamente preparadas para producir refuerzo intragástrico.

Así, utilizando un paradigma experimental de pareamiento simultáneo de ingestión e inyección intragástrica, se comprobó que las inyecciones de sustancias predigeridas actuaban como poderosos reforzantes de la cavidad gastrointestinal (Experimento 2).

Por el contrario, si las sustancias no habían sufrido las transformaciones típicas y características de la fase cefálica, no fué posible conseguir refuerzo intragástrico incluso aunque estas hubieran permanecido durante dos horas en el estómago de otros animales (Experimento 3). La cavidad gastrointestinal parece incapaz de "adaptar" tales sustancias de modo que produzcan refuerzo al ser intragástricamente inyectadas. La fase gástrica por sí sola no parece capaz de subsanar las diferencias de tipo cefálico con que las sustancias inyectadas en estado natural llegan al estómago. Este es un dato más a tener en

cuenta al interpretar los experimentos que explican el mecanismo de saciación a corto plazo utilizando la técnica de prealimentación intragástrica.

El lugar exacto del tracto digestivo donde pueden estar situados los mecanismos de aversión o refuerzo ha sido investigado. Datos experimentales recientes parecen situar estos receptores tanto a nivel gástrico (Deutsch and Wang, 1.977) como duodenal (Puerto, 1.977). Deutsch and Wang (1.977) fueron capaces de producir refuerzo intragástrico utilizando sustancias predigeridas como estímulos en un estudio en ratas con el píloro cerrado. Igualmente Puerto (1.977) he conseguido también refuerzo, inyectando el mismo tipo de sustancias directamente en el duodeno. Este mecanismo de refuerzo visceral parece ser mediado por los quimorreceptores gastrointestinales (Puerto y Molina, 1.977).

La existencia de quimorreceptores ha sido demostrada tanto en la mucosa del estómago (Iggo, 1.957; Takeshima, 1.974; Davison, 1.972 a) como en la del intestino delgado, concretamente en el duodeno (Sharma and Nasset, 1.962; Zamiatina, 1957; Sirotin, 1.961; Davison, 1.972 a). Se ha sugerido (Zamiatina, 1.957; Nasset, 1.964) que tales interorreceptores responden a los productos de la digestión y que reflejan la dinámica de los procesos fisiológicos que tienen lugar en el tracto digestivo.

Hay dos tipos de estímulos que han sido destacados

como específicos a estos receptores: los cambios de acidez en el medio interno y el estado de composición de los productos digestivos. Así, durante la ingestión normal, uno de los efectos consiguiente a la entrada de alimentos en el tracto gastrointestinal, es la neutralización de los contenidos gástricos (Skala and Masek, 1.975). Este efecto neutralizador puede ser un estímulo importante para los quimorreceptores gástricos.

En una serie de estudios realizados en sujetos normales, James (1.967) demostró que la acidez gástrica de crece inmediatamente después de cada comida. Esta neutralización producida por la ingestión de alimentos, desaparece gradualmente hasta la próxima comida. El efecto de neutralización inmediata, piensa el autor, se debe a los componentes alcalinos, ácidos débiles y sales que contienen los alimentos, así como al efecto diluidor de la comida.

Pavlov (1.910) demostró que los alimentos intubados intragástricamente (en ausencia de la fase cefálica) permanecen sin mezclar con los jugos digestivos durante un largo plazo de tiempo. Supuesto que los alimentos intubados no reaccionan con los constituyentes químicos de la cavidad gástrica, se convierten en componentes neutralizadores muy débiles (James, 1.957) que también podrían ser detectados por los quimorreceptores como aversión.

Como previamente se ha discutido, el cambio en la acidez no es más que una de las características potencial

mente detectadas por los quimorreceptores como refuerzo; sin embargo, como ha sido postulado (Puerto, 1.977) la capacidad de estos receptores para reconocer los alimentos como positivos, puede deberse a la estimulación provocada por la acidez gástrica así como a la acción de algún otro proceso fisiológico gástrico normal que ocurra durante la inyección intragástrica de sustancias predigeridas.

El Experimento 4, por ejemplo, demuestra que cuando los alimentos son inyectados directamente en el tracto gastrointestinal, tiene lugar un proceso lipolítico anormal, un enlentecimiento en la acción enzimática de la lipasa gástrica. Igualmente, si las sustancias nutritivas alcanzan la cavidad gástrica en condiciones diferentes a como llegan tras una ingestión normal, el vaciado gástrico se transforma, haciéndose a un ritmo más rápido (Experimento 5). Los datos obtenidos en estos dos experimentos pueden ser de gran utilidad para explicar y reinterpretar resultados obtenidos en estudios que han utilizado la técnica de prealimentación intragástrica. Así, con bastante frecuencia se ha observado reducción en la ingestión posterior a la prealimentación intragástrica (Kohn, 1.951; Berkun, Kessen and Miller, 1.952; Smith and Duffy, 1.949; Smith Pool and Weinberg, 1.962). Esto ha sido interpretado en el sentido de que tal tipo de alimentación sacia menos (Jordan, 1.969) o es menos reforzante (Miller and Kessen, 1.952) que la ingerida oralmente.

Los datos del Experimento 4 parecen poder responder al hecho de la reducción o cese en el acto de ingerir. En este Experimento así como en el Experimento 5 se observaron anomalías en los procesos digestivos si se compara a la situación normal. Estas anomalías podrían traducirse en malestar y discomfort gástrico en los animales, induciéndoles a rehusar una posterior ingestión de alimentos lo cual lógicamente no puede ser interpretado en términos de saciación.

El Experimento 5, por su parte, explica cómo la fase cefálica controla de algún modo el vaciado gástrico (Brooks, 1.977). Una acidez gástrica mayor resultante de la fase cefálica, es significativa por el hecho de que un contenido gástrico con acidez alta, abandona el estómago más lentamente que un contenido neutro (Hunt, 1.957; Shay and Gershon, 1.934). Se puede concluir, pues, que el acto de ingerir (estímulo de la fase cefálica), es tan importante que su eliminación puede producir alteraciones de tipo digestivo. Los factores cefálicos son así vitales en el proceso de la nutrición.

La exclusión de una de las aferencias sensoriales que intervienen en la fase cefálica (el olfato) es suficiente para que la conducta nutritiva sea diferente de la que tiene lugar en circunstancias normales (Experimentos 6 y 6).

Una relación directa entre las aferencias sensoriales olfatorias y los procesos gastrointestinales ha sido ya demostrado (Garin, Roger Froment, Amic et Delorme, 1.929; Schappiro, 1.977).

Varias veces también se ha aludido a la interacción existente entre los receptores sensoriales (olfato y gusto) y el medio interno o visceral en su relación con la conducta nutritiva (Mook, 1.969; Wyrwicka; 1.969) y se han estudiado reflejos olfativo-vegetativos causados por olores alimenticios como los que influyen en la glicemia (Parassi, Loyber and Palma, 1.972), actividad gástrica (Garin, Roger Froment, Amic et Delorme, 1.929), secreción salivar (Elsberg, Spotnitz and Strogin, 1.942), etc.

A Le Magnen (1.953; 1.963) y sus colaboradores (La Rue, 1.975) se les debe aportaciones relevantes al conocimiento de la función del olfato en el comportamiento alimenticio en el hombre y los animales. En la misma línea podríamos citar los experimentos realizados por Digiesi (1.967) mostrando relación entre las aferencias olfatorias y la conducta nutritiva.

Los experimentos anteriormente citados, junto con la existencia de conocidas conexiones nerviosas entre olfato y estructuras nerviosas centrales, a su vez relacionadas con los sistemas viscerales, he hecho suponer que una posible función fuera el facilitar el desencadenamiento de los procesos neuroendocrinos necesarios para una ingestión normal. Así, el hecho de que animales bulbectomizados prefieran ingerir sustancias predigeridas, induce a pensar que en dichos animales hay una incapacidad total o parcial para realizar las transformaciones neuroendocrinas que toda sustancia nutritiva requiere a su llegada al tracto digestivo. O sea, que parece ser que el animal anósmico sufre un déficit neurosecretor de tipo cefálico.

Existen pruebas experimentales que parecen corroborar dichas afirmaciones. Efectivamente, como hemos dicho más arriba, estudios neuroanatómicos y neurofisiológicos han trazado unos circuitos nerviosos que comunican los bulbos olfatorios con el tracto gastrointestinal. Son bien conocidas las proyecciones olfatorias al hipotálamo, área como se sabe, muy relacionada con la ingestión de alimentos (Brobeck, 1.957; Anand and Brobeck, 1.951) y con la secreción de jugo gástrico (Sen and Anand, 1.957; Feldman, Birnbaum and Behar, 1.961; Brooks, 1.967; Smith and Brooks, 1.967; Colin-Jones and Hingsworth, 1.970; Wyrwicka, 1.976). Esta proyección es doble; 1ª: conexión directa del bulbo olfatorio al hipotálamo lateral (Scott and Pfaffman, 1.972; Scott and Leonard, 1.971) y área preóptica lateral (McLeod, 1.971; Heimer, 1.972; Scott and Chafin, 1.975). Esta conexión se realiza a través del fascículo telencefálico medio (Scott and Chafin, 1.975). 2ª: conexión de los bulbos olfatorios con el hipotálamo ventromedial y área preóptica medial, pasando por los núcleos amigdalinos. Esta conexión es enviada a través de la "stria terminalis" (De Olmos and Ingram, 1.972) y la vía amigdalofuga (Findlay, 1.972)

Estudios conductuales corroboran estos datos anatómicos. La Rue y Le Magnen (1.973) han comprobado que tanto la sección del fascículo telencefálico medio como la de la "stria terminalis" produce los mismos efectos sobre la ingestión que la bulbectomía. La lesión del núcleo amigdalino corticomedial produce también idénticos resultados,

según los mismos autores.

Ahora bien; Como se relacionan estos centros dien cefálicos y límbicos con la nutrición?. Su función podría consistir en el hecho de estar relacionados con las secreciones gástricas de naturaleza cefálica; aunque esta hipótesis no debe entenderse como relación causal. Hay autores que proponen que, puesto que el acto de ingerir es un estímulo incondicionado para la secreción gástrica, es posible que los sistemas neurológicos de ambos mecanismos estén ligados funcionalmente dentro del cerebro (Smith and Brooks, 1.970). La capacidad de la insulina y la 2-d D G para aumentar la ingestión en la rata y en el mono (Smith and Epstein, 1.969) y para a la vez aumentar la secreción gástrica en ausencia de comida (Feinblatt Gelfand and Smith, 1.966), es buena evidencia de la posible conexión o identidad a nivel de los sistemas neurales. Más aun, : a) las lesiones del hipotálamo ventromedial producen tanto hiperfagia como aumento de secreción gástrica (Ridley and Brooks, 1.965); b) La estimulación del mismo hipotálamo ventromedial decrece la secreción gástrica y la ingestión (Misher and Brooks, 1.966) y c) Estimulación del hipotálamo lateral, desencadena la ingestión y la secreción gástrica (Smith and Brooks, 1.967).

Sen y Anand (1.957 a) también obtuvieron, por otra parte, aumento de actividad gástrica secretora estimulando el área preóptica, lugar al que, como se ha visto antes, llegan también aferencias olfatorias. Es conoci-

do que la estimulación del área preóptica da lugar a ingestión de comida (Robinson and Miskin, 1.968).

En fin; como se ha señalado más arriba, una de las conexiones olfato-diencefálicas se realiza a través de la amígdala. Y está bien documentado el hecho de que la amígdala juega un gran papel en ingestión alimenticia (Kaada, 1.972). En la amígdala, se ha considerado que las áreas anteromediales son excitatorias y las basolaterales inhibitorias (Fonberg and Delgado, 1.961; Lewinska, 1.968; Fonberg, 1.976). Recientemente se ha demostrado (Decey and Grossman, 1.977) que los efectos de la amígdala sobre la conducta nutritiva son únicamente inhibitorios. Una vez más, la relación de estos centros amigdalinos con el mecanismo de la secreción gástrica tiene apoyo experimental (Sen and Anand, 1.957 b; Shealey and Peely, 1.957; Zawoiski, 1.967; Smith and Mc Hugh 1.967).

Hasta el momento no se ha hablado de las vías a través de las cuales estos centros nerviosos controlan la secreción gástrica. Se sabe que la vagotomía abole la respuesta secretora a la estimulación del hipotálamo lateral, (Smith and Brooks, 1.967) al igual que abole también las respuestas excitatorias o inhibitorias desde la amígdala (Kaada, 1.972). Por otro lado, las vías aferentes vagales que se conocen, parten del núcleo dorsal motor del vago (Carpenter, 1.976), núcleo que al ser destruido causa considerable reducción en la secreción gástrica (Kerr and

Preshaw, 1.969). Por tanto, se podría proponer que dicho núcleo (dorsal motor del vago) fuera la estación última de relevo entre el hipotálamo y las vísceras. El circuito neural quedaría, según esto, así: las aferencias olfatorias llegarían por dos vías diferentes hasta los núcleos del hipotálamo (lateral, ventromedial, zona preóptica...) de allí pasarían al núcleo dorsal motor del vago, para al fin terminar en el tracto digestivo.

Finalmente, parece oportuno concluir que las aferencias olfatorias podrían estar relacionadas con la ingestión alimenticia al ser medio o vehículo modulador de procesos neuroendocrinos de la fase cefálica, necesarios para que el desarrollo de la ingestión normal pueda llevarse a cabo. Cuando faltan las aferencias olfatorias (integrantes de la fase cefálica), posiblemente hay una reducción de la actividad gástrica vagal, la secreción de ácido clorídrico se retrasa, y como consecuencia se produce un descenso en el ritmo de secreciones gastrointestinales cuyos efectos sobre el comportamiento han sido detallados más arriba. Esto prueba la necesidad de la fase cefálica en el comportamiento nutritivo. Los factores orofaríngeos son simples vehículos de la misma.

Ahora bien, de todo lo anteriormente expuesto, no puede concluirse que los factores orofaríngeos sean los que determinen la saciación, considerándoseles como los estímulos condicionados que cesan la consumición de alimentos (Le Magnen, 1.973; Booth, 1.977). A esta con

clusión de ha llegado a consecuencia de estudiar los factores gástricos por medio de la alimentación intragástrica con sustancias predigeridas (es decir, con fase cefálica incluida) se ha podido comprobar que los alimentos que llegan directamente al tracto gastrointestinal vía fístula, tienen efectos semejantes sobre saciación a los que llegan vía orofaríngea, y que esa superconsumición observada por algunos autores, pueda ser explicada en términos de vaciado gástrico (Experimento 8). En este Experimento se observa que, si las sustancias intubadas poseen las características necesarias para que los procesos digestivos continúen normalmente sin producir disconfort gástrico, los factores orofaríngeos no son necesarios para que ocurra el fenómeno de la saciación.

Las señales de saciación a corto plazo parecen provenir de la cavidad gastrointestinal, siendo, al parecer, los mecanorreceptores los encargados de detectar las señales y enviarlas al Sistema Nervioso Central (Experimento 9). La existencia de tales mecanorreceptores gástricos es conocida desde hace años (Paintal, 1.954; Iggo 1.957). Nijima (1.962) los clasificó en: mecanorreceptores gástricos vagales ubicados en las paredes musosa y submucosa del estómago y mecanorreceptores espláncnicos, situados en las paredes serosa y subserosa. De igual modo delimitó también las funciones de ambos tipos. Los mecanorreceptores vagales señalan la desviación mecánica de las paredes gástricas relacionadas con las sensa-

ciones de distensión y de hambre. Los esplácnicos señalan dolor visceral (ver también Brooks, 1.977).

El estímulo natural para estos mecanorreceptores es la distensión del estómago producida por la llegada de alimentos (Paintal, 1.973). Estas terminales nerviosas pueden señalar la cantidad de los contenidos gástricos puesto que son receptores de adaptación lenta. Así en el curso de los acontecimientos que ocurren durante la ingestión, la actividad de estas terminales nerviosas aumenta, llegando a su máximo hacia el final de la comida; a partir de aquí, la descarga se adapta a un nivel que está determinado por el volumen de los contenidos gástricos (Paintal, 1.973).

La mediación de los mecanorreceptores gástricos en la saciación del hambre, ha sido propuesta fundamentalmente después de observarse que la distensión gástrica reduce la ingestión de alimentos (Share, Martyniuk and Grossman, 1.952; Sharma, 1.969) habiéndose propuesto el vago (Mei, 1.970) y los esplácnicos (Ranieri, Mei et Crausillat, 1.973) como posibles vehículos de tales señales.

Técnicas anatómicas (Yamamoto, Satoni, Ise and Takahshi, 1.977) o neurofisiológicas (Siegfield, 1.961) han sido utilizadas para estudiar las proyecciones de estas aferencias vagales a otros lugares del Sistema Nervioso Central. Terminaciones nerviosas vagales han sido localizadas a nivel del bulbo raquídeo, en el núcleo del trac-

to solitario (Anderson and Berry, 1.956; Harding and Leek 1.973), el hipotálamo ventromedial (Sharma, Anand Dua and Singh, 1.961; Anand and Pillai, 1.967; Jeannigros. et Mei, 1.977). A niveles superiores, proyecciones del nervio vago abdominal fueron identificadas en el giro orbito-frontal (Bailey and Bremer, 1.938; Dell et Olson, 1.951; Siegfied, 1.961; Aubert et Legros, 1.963).

Esta Tesis defiende que los mecanorreceptores son los que señalan el final de la ingestión por medio de la distensión gástrica. Se descartan, por tanto, los quimorreceptores y los osmorreceptores. A esta conclusión se llega observando los datos obtenidos en el Experimento 9 Cambios pequeños en distensión gástrica (disminución en volumen) son inmediatamente detectados por animales a los que se juzga saciados. Mediante la técnica de aspiración parcial de contenidos gástricos, los únicos interorreceptores afectados son los mecanorreceptores; no así los quimorreceptores o los osmorreceptores. Más aún; si en un animal saciado, una pequeña modificación en el volumen gástrico provoca una ingestión similar a la cantidad extraída, es prueba evidente de que el nivel de distensión gástrica es variable esencial en la sensación de saciedad. Lógicamente, pues, se deduce de aquí que la ruta a seguir por tales señales de saciación ha de ser nerviosa. Esto parece estar en contradicción con las teorías

que defienden un mecanismo de tipo humoral de la saciación (Gibbs , Young and Smith, 1.973; Nicolaidis, 1.969 Booth, 1.977). Estos mecanismos de tipo metabólico, posiblemente juegan un papel en mantener la saciación, o lo que es lo mismo, en la saciación a largo plazo, pero no a corto plazo (Le Magnen, 1.972).

Cuando aquí se defiende que el mecanismo de saciación periférico tiene lugar a nivel gastrointestinal sólo se quiere indicar que las señales de saciedad parten de ese nivel del tracto digestivo. Naturalmente, estas señales han de ser recogidas en algún lugar del Sistema Nervioso Central.

Al mismo tiempo, estos factores gástricos pueden estar modulados y ellos modular a su vez a las aferencias exteroceptivas que intervienen en toda conducta nutritiva. Así por ejemplo, es conocida esta interrelación en las células mitrales olfatorias dependiendo del estado nutricional de los animales (Giachetti, McLeod and Le Magnen, 1.972; Chaput and Holley, 1.976). Del mismo modo, se ha estudiado la interrelación entre la actividad nerviosa gustativa y los interorreceptores gástricos (Zaiko and Loksshina, 1.963). Más aún, estudios recientes realizados por R.P. Erickson y colegas (Ganchrow and Erickson, 1.972; Glenn and Erickson, 1.976; Van Buskirk and Erickson, 1.977) han demostrado la influencia que las aferencias gástricas tienen en la reactividad de mecanismos gustativos a la estimulación lingual.

Se ha concluido, pues, que existen ciertos núcleos en el Sistema Nervioso Central donde se realiza una integración de aferencias intero y exteroceptivas relacionadas con el comportamiento nutritivo, en lugares en los que lógicamente han de converger aferencias sensoriales y viscerales (Wyrwicka and Chase, 1.970).

A fin de completar el esquema neurológico de la fase cefálica y al igual que existen áreas de convergencia de las proyecciones de tipo olfatorio y visceral, otro tanto ocurre con el sentido del gusto. Estas han sido identificadas en el núcleo del tracto solitario (Glenn and Erickson, 1.976), hipotálamo y amígdala (Norgren, 1.970 y 1.976), áreas que, como se sabe, están relacionadas con la conducta alimenticia. Así, recientemente, Norgren (1.978) ha demostrado que al núcleo del tracto solitario llegan tanto aferencias gustatorias como viscerales. Estas aferencias llegan exactamente al núcleo para braquial, de donde son enviadas al tálamo, hipotélamo lateral, sustancia innominata, núcleo central de la amígdala y núcleo de la "stria terminalis".

Convergencia de aferencias olfatogustativas también ha sido demostradas a nivel del núcleo del tracto solitario (Van Buskirk and Erickson, 1.977), tálamo (Giachetti and McLeod, 1.977) y neocortex, donde se ha demostrado la convergencia de aferencias olfatogustativas y viscerales (Nauta, 1.972).

En resumen, esta Tesis apoya experimentalmente la

existencia de un mecanismo periférico de saciación mediado por los mecanorreceptores gástricos y presente a niveles centrales donde confluyen frecuentemente aferencias procedentes del medio interno y externo. Esta convergencia permitiría explicar funciones como el carácter placentero o aversivo de los alimentos en función de las aferencias viscerales de saciación. Pero la demostración experimental de estas y otras hipótesis expuestas a lo largo de este volumen, es algo que tendrá que dilucidar la investigación futura.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- Agostoni E., Chinnock J.E., De Burgh Daly M. & Murray J.G.: Functional and Histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. J. Physiol. (London), 135:182-205; 1.957.
- Alberts J.R.: Producing and interpreting experimental olfactory deficits. Physiol. Beh. 12:657-670; 1.974.
- Alekseeva T.T.: Nervous and humoral factors in the maintenance of alimentary excitability in conjoined twins. Fiziol. Zh. SSSR (Englisch transl) 44:295-304; 1.958.
- Anand B.K. & Brobeck J.R.: Hypothalamic control of food intake in rats and cats. Yale J. Biol. Med. 24:123-240; 1.951.
- Anand B.K. & Dua S.: Stimulation of limbic system of brain in waking animals. Science, 122:1139; 1.955.
- Anand B.K. & Pillai R.V.: Activity of single neurones in the hypothalamic feeding centers: Effects of gastric distension. J. Physiol. (London) 192:63-67; 1.967.
- Anderson B & Larson B.: Influence of local temperature changes in the preoptic area and rostral hypothalamus on the regulation of food and water intake. Acta Physiol. Scand., 52: 75-89 1.961.
- Anderson F.D. & Berry C.M.: An oscilographic study

- of the central pathways of the vagus nerve in the cat. J. Comp. Neurol., 106:163-181; 1.956
- Anokin P.K. & Sudakov K.V.: Sensory mechanism of satiety. In Proc. of VII International Congress of Nutrition. Hamburg. Pergamon Press, pp. 188-194; 1.966.
- Antin J., Gibbs J. & Smith G.P.: Intestinal satiety requires pregastric food stimulation. Physiol. Beh. 18:421-425; 1.977.
- Aubert M. et Legros J.: Projections du nerve vague sur les neocortex du chat. J. Physiologie (Paris) 55:109-110; 1.963.
- Baile C.A. & Pfander W.H.: A possible chemosensitive regulatory mechanism of ovine food intake. Am. J. Physiol., 210:1243-1248, 1.966.
- Baile CA., Zinn W. & Mayer J.: Feeding behavior of monkeys: glucose utilization rate and site of glucose entry. Physiol. Beh. 6:537-541; 1.971.
- Bailey P. & Bremer F.: A sensory cortical representation of the vagus nerve. J. Neurophysiol. 1: 405-412; 1.938.
- Balagura S. & Coscina DV.: Influence of gastrointestinal loads on meal-taking patterns. J. Comp. Physiol. 69: 101-106; 1.969.
- Balagura S. & Fibiger H.C.: Tube feeding: Intestinal factors in gastric loading. Psychon. Sci., 10: 373-374; 1.968.
- Bardahan K.D.: Gastric function. In: Truelove S.C. & Jewell DP. (Eds.): "Topics in Gastroenterology"; pp. 1-18. Blackwell, 1.973.
- Beaumont W.: "Gastric juice and the physiology of digestion". Dover Pub. New York; 1.959.

- Berkun M., Kessen M. & Miller NE.: Hunger-reducing effects of food by stomach fistula versus food by mouth measured by a consummatory response. J. Comp. Physiol. Psych., 45: 550-555; 1.952.
- Blum AL. & Linscheer W.G.: Lipase in canine gastric juice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 135: 565-568; 1.970.
- Booth DA.: Approaches to feeding control, In: T. silverstone (Ed.): "Appetite and food intake". Dahlem Konferenzen, pp. 417-478; Berlin, 1.976.
- Booth DA.: Satiety and appetite are conditioned reactions Psychosom. Med. 39: 76-81; 1.977.
- Booth DA.: Satiety and behavioral caloric compensation following intragastric glucose loads in the rat. J. Comp. Physiol. Psych. 81: 457-471; 1.972
- Booth DA. & Davis J.D.: Gastrointestinal factors in the acquisition of oral sensory control of satiation. Physiol. Beh. 11: 23-29; 1.973.
- Borrowman J.A. & Darnton S.J.: The lipase of rat gastric mucosa Gastroenterol. 59: 13-21; 1.950.
- Brobeck J.R.: Neural control of hunger, appetite and satiety. Yale J. Biol. Med. 29: 566-574; 1.957
- Brobeck, J.R.: Food and temperature. Rec. Proy. Hormon. Res. 16: 439-459; 1.960.
- Brooks FP.: Central neural control of acid secretion. In Code CF (Ed.): "Handbook of Physiology" Vol. 2 pp. 805-826 American Physiological Society; Washington D.C., 1.967.
- Brooks FP.: Nervous control of gastrointestinal function Neurophysiological considerations. In: Glass,

- GBJ. (Ed.): "Progress in Gastroenterology" vol III pp. 373-394; New York Grune and Stratton, 1.977.
- Brooks FP. & Carr DH.: Gastric acid and motor responses to electrical stimulation of afferent and efferent fibers in the cat's vagus. J. Physiol. (London) 250: 17P; 1.975.
- Brush A.D. & Halpern BP.: Centrifugal control of gustatory responses. Physiol. Beh., 5: 743-746; 1.970.
- Burton M.J., Rolls ET. & Mora F.: Effects of hunger on the responses of neurons in the lateral hypothalamus to the sight and taste of food. Expt. Neurol., 51: 668-677; 1.976.
- Burks TF.: Gastrointestinal Pharmacology. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 16: 15-31; 1.976.
- Bykov KM. (Ed.) "Textbook of Physiology" Peace Publishers. Moscow; 1.949.
- Bykov KM.: Regulation corticale de la sécrétion des glandes stomacales. XX Congrès International des Physiologistes à Bruxelles pp. 5-19; 1.956.
- Bulygin JA.: The influence of receptors of the digestive apparatus on conditional and unconditional alimentary reflexes In MAB Brazier (Ed.): "Brain and Behavior" vol. II pp. 349-369, Washington D.C.; 1.963.
- Cabanac M.: Physiology role of pleasure. Science; 173: 1103-1107; 1.971.
- Cabanac M. et Duclaux R.: Alliesthésie olfato-gustative et prise alimentaire chez l'homme. J. Physiologie (Paris) 66: 113-135; 1.973.

- Cain DP.: The role of the olfactory bulb in limbic mechanisms. Psychol. Bull., 81: 654-671; 1.974.
- Cain DP. & Bindra D.: Responses of amygdala single units to odors in the rat. Expt. Neurol.; 35: 98-110; 1.972.
- Cannon W.B. & Washburn AL.: An explanation of hunger Am. J. Physiol., 29: 441-454; 1.912.
- Cantor MO., Lupton CH. & Heimlich H.J.: Surgery of the stomach, duodenum and diaphragm. The Am. Soc. Abd. Surg., 56; 1.967.
- Carpenter M.B.: "Human neuroanatomy". Baltimore, Williams Wilkins; 1.976.
- Chaput M. & Holley A.: Olfactory-bulb responsiveness to food odor during stomach distension in rat. Chem. Senses Flav., 2: 189-201; 1.976.
- Chernigovskii VN.: The significance of interoceptive signals in the food behavior of animals. In: Brazier MAB. "Brain and Behavior" vol. II pp. 319-348; Washington D.C.; 1.963.
- Clark SB., Brause B. & Holt PR.: Lipolysis and absorption of fat in the rat stomach - Gastroenterol. 56: 214-222; 1.969.
- Clarke G.D. & Davison J.S.: Tension receptors in the oesophagus and stomach of the rat. J. Physiol. (London); 244: 41 P-42 P; 1.975.
- Clarke G.D. & Davison J.S.: Response of distension sensitive vagal afferent nerve endings to controlled inflation of the rat stomach. J. Physiol. (London) 256: 122 P-123 P; 1.976.
- Cohen M., Morgan RGH. & Hofman AF.: Lipolytic activity of human gastric and duodenal juice against

- medium and long chain triglycerides. Gastroenterol., 60: 1-15; 1.971.
- Colin-Jones DG. & Himsworth RL.: The location of the chemoreceptor controlling gastric acid secretion during hypoglycemia J. Physiol. (London); 206: 397-409; 1.970.
- Conh C. & Joseph D.: Influence of body weight and body fat on appetite of "normal" lean and obese rats. Yale J. Biol. Med.; 34: 598-607; 1.962.
- Crawshaw HM., Fraser DM. & Warrender: Can psychic stimulation cause gastric acid secretion in man? Lancet, 2: 66-68; 1.968.
- Cytawa J., Luszawaska, D. Scheenborn R. & Zajac M.: Lack of instrumental conditioning with intragastric reinforcement in normal experimental procedure. Acta Neurobiol. Exper., 32: 767-772; 1.972.
- Cytawa J., Luszawaska D. & Trojnar W.: Failure in conditioning of ingestive instrumental reflexes in the absence of oropharyngeal stimuli. Activ. Nerv. Sup., 19: 20-21; 1.977.
- Cytawa J., Frydrychowski A. & Trojnar W.: Direct intragastric infusion of liquid food paired with external stimulus as a reinforcement in instrumental conditioning. Activ. Nerv. Sup., 19: 22-23; 1.977.
- Dacey DM. & Grossman S.P.: Aphagia, adipsia and sensory-motor deficits produced by amygdala lesions: A function of extra-amygdaloid damage. Physiol. Beh., 19: 359-389; 1.977.
- Davey L.M., Kaada B.R. & Fulton J.F.: Effects on gastric secretion of frontal lobe stimulation. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 29: 617-627; 1.950.

- Davis J.D. & Campbell C.S.: Peripheral control of meal size in the rat: effect of sham feeding on meal size and drinking rate. J. Comp. Physiol. Psych., 83: 379-387; 1.973.
- Davis J.D., Collins B.J. & Levine M.W.: Peripheral control of meal size: interaction of gustatory stimulation and post-ingestional feedback. In: Novin D., Wyrwika W. & Bray G.A. (Eds.): "Hunger: Basic mechanism and clinical implications" pp. 395-408 Raven press; 1.976.
- Davis J.D., Gallagher R.J. & Ladove R.: Food intake controlled by a blood factor. Science, 156: 1247-1248; 1.967.
- Davis J.D., Gallagher R.J., Ladove R. & Turansky A. J.: Inhibition of food intake by a humoral factor J. Comp. Physiol. Psych, 67: 407-414; 1.969
- Davison J.S.: Response of single vagal fibres to mechanical and chemical stimulation of the gastric and duodenal mucosa in cats. Quart. J. Expt. Physiol., 57: 405-416; 1.972.
- Davison J.S.: The electrophysiology of gastrointestinal chemoreceptors. Digestion, 7: 312-317; 1.972.
- Davison J.S. & Grundy D.: Inhibition of single vagal afferents fibers by gastric distension in the rat. J. Physiol. (London) 263: 219 P-220 P 1.976.
- Dell P.: Correlations entre le système végétatif et le système de la vie de relation. Mésencéphale, Diencéphale and cortex cérébral. J. Physiol. Path. Gen., 44: 471-557; 1.952.
- Dell P. et Olson R.: Projections "secondaires" mesencephaliques, diencéphaliques et amygdalines des afferences viscérales vagues. Comp. Rend.

- Soc. Biol., 145: 1088-1091; 1.951.
- De Olmos J.S. & Ingram W.R.: The projection field of the stria terminalis in the rat brain. J. Comp. Neurol., 146: 303-335; 1.972.
- Deutsch J.A.: Appetitive Motivation. In: Mc Gaugh J.L.: "Psychobiology". Academic Press; 1.971.
- Deutsch J.A. & Hardy W.T.: Cholecystokinin Produces bait shyness in rats. Nature, 266: 196; 1.977.
- Deutsch J.A., Molina F. & Puerto A.: Conditioned taste aversion caused by palatable nontoxic nutrients Beh. Biol., 16: 161-174; 1.976.
- Deutsch J.A. & Wang M.L.: The stomach as a site for rapid nutrient reinforcement sensors. Science 195: 89-90; 1.977.
- Digiesi, V.: Olfaction et fonctions métaboliques de la vie végétative. Recherches expérimentales. Acta Neuroveget., 30: 30-35; 1.967.
- Ehman G.K., Albert D.J. & Jamieson J.L.: Injections into the duodenum and induction of satiety in the rat. Can. J. Psychol., 25: 147-166; 1.971.
- Elsberg C.A., Spotnitz H. & Strogin E.E.: The olfactory parotid reflex. Arch. Neurol. Psychiat., 47: 107-117; 1.942.
- Epstein A.: Oropharyngeal factors in feeding and drinking In: C.F. Code: "Handbook of Physiology", vol 6 (I) pp. 197-218. Am. Physiol. Soc., Washington D.C.; 1.967.
- Epstein A. & Stellar E.: The control of salt preference in the adrenalectomized rat. J. Comp. Phy. Psy 48: 167-172; 1.955.

- Epstein A. & Teitelbaum P.: Regulation of food intake in the absence of taste, smell and other oropharyngeal sensations. J. Comp. Phys., 55: 753-759; 1.962.
- Esakov A.I.: The efferent control of receptors (on the example of the chemoreceptors of the tongue) Bull. Exp. Biol. Med. USSR, 51: 257-262; 1.961.
- Evans D.H.L. & Murray J.G.: Histological and functional studies on the fiber composition of the vagus nerve of the rabbit. J. Anat. (London), 88: 320-337; 1.954.
- Feinblatt J., Gelfand T. & Smith G.P.: Gastric acid response to 2-dDG in chronic fistula rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 123: 241-242; 1.966.
- Feldman S., Birnbaum D. & Behar A.: Gastric secretions and acute gastroduodenal lesions following hypothalamic and preoptic stimulation. J. Neurosurg. 18: 661-670; 1.961.
- Findlay A.L.R.: Hypothalamic inputs: Method and five examples. In: Kappers J.A. & Sachade J.P. (Eds.): "Topics in neuroendocrinology". Prog. Br. Res., 38: 163-191; Elsevier, Amsterdam 1.972.
- Fischer U., Hommel H., Ziegler M. & Michael R.: The mechanism of insulin secretion after oral glucose administration. I. Multiphasic course of insulin mobilization after oral administration of glucose in conscious dogs: Differences to the behavior after intravenous administration. Diabetologia, 8: 104-110; 1.972.
- Fisher U., Hommel H., Ziegler M. & Jutzie E.: The mechanism of insulin administration. III Investigation

- on the mechanism of a reflectoric insulin mobilization after oral stimulation. Diabetologia, 8: 385-390; 1.972.
- Fonberg E.: The relation between alimentary and emotional amygdalar regulation. In: Novin D., Wyrwicka W & Bray G.A. (Eds.): "Hunger: Basic mechanisms and clinical implications". pp. 61-75, Eaven Press; 1.976.
- Fonberg E. & Delgado J.M.R.: Avoidance and alimentary reactions during amygdala stimulation. J. Neurophysiol., 24: 651-664; 1.961.
- Frazier L.E., Wissler R.W., Stefler C.H., Woolridge F.L. & Cannon P.R.: Studies in amino acid utilization I. the dietary utilization of mixtures of purified amino acids in protein-depleted adults albino rats. J. Nutr., 33: 65-83; 1.947.
- French J.R., Porter R.W., Cavanaugh E.B. & Longmire R.L.: Experimental gastroduodenal lesions induced by stimulation of the brain. Psychosomatic Medic., 19: 209-220; 1.957.
- Gabella G. & Pease H.L.: Number of axons in the abdominal vagus of the rat. Brain Res., 58: 465-469; 1.973.
- Ganchrow D. & Erickson R.P.: Thalamocortical relations in gustation. Brain Res., 36: 289-305; 1.972.
- García J., Ervin F.L. & Koelling R.A.: Learning with prolonged delay of reinforcement. Psychon. Sci. 5: 121-122; 1.966.
- García-Moran J.: Orientaciones etiopatogénicas para el tratamiento de las úlceras gástricas. Anal. Aca. Nac. Med. Madrid, 90: 491-502; 1.973.

- Garin C., Roger Froment, Amic et Delorme: Secretion gastrique par l'excitation de la muqueuse nasale: olfaction d'épreuve. Bull. Mem. Soc. Med. Hosp. Paris, 53: 289-292, 1.929.
- Garrow I.S.: The regulation of body weight. In: T. Sil verstone: "Obesity". MTP pp. 1-28; 1.975.
- Giachetti I. & Mac Leod P.: Olfactory input to the thalamus: evidence for a ventroposteromedial projection. Brain Res., 125: 166-169; 1.977.
- Giachetti I., Mac Leod P. et Le Magnen J.: Contrôle centrifuge des afferences olfactives en fonction des états de faim et de satiété chez le rat. Comp. Ren. Soc. Biol., 164: 841-846; 1.970
- Gibbs J., Young R.C. & Smith G.S.: Cholecystokinin decreases food intake in rats. J. Comp. Physiol. Psych., 84: 488-495; 1.973.
- Glenn J.F. & Erickson R.P.: Gastric modulation of gustatory afferent activity. Physiol. Beh., 16: 561-568; 1.976.
- Glick Z., Thomas D.W. & Mayer J.: Absence of effect of injection of the intestinal hormones secretin and cholecystokinin-pancreozymin upon feeding behavior. Physiol. Beh., 6: 5; 1.971.
- Grossman M.I.: Integration of current views on regulation of hunger and appetite. Ann. N. Y. Acad. Sci., 63: 76-91; 1.955.
- Grossman M.I.: Stimulation of secretion of acid by distention of denervated fundic pouches in dogs. Gastroenterol., 41: 385; 1.961.
- Grossman M.I.: Secretion of acid and pepsin in response to distention vagally innervated fundic gland area in dogs. Gastroenterol., 42: 718; 1.962.

- Grossman M.I.: Integration of neural and hormonal control of gastric secretion. The Physiologist, 6: 349-357; 1.963.
- Grossman M.I.: Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid. In: Code CF. (Ed.) "Handbook of Physiology vol. 6 (II) pp. 835-863; American Physiological Soc.; 1.967.
- Grossman M.I.: The gastric phase of gastric secretion. In: Semb L.S. & Myren J. (Eds.): "The Physiology of gastric secretion", pp. 249-256 Universitetsforlaget, Oslo; 1.968.
- Grossman M.I., Cummings G.M. & Ivy A.C.: The effect of insulin on food intake after vagotomy and sympathectomy. Am. J. Physiol., 149: 100; 1.947.
- Grossman, S.P.: A Textbook of Physiological Psychology. Wiley, N.Y.; 1.967.
- Grossman S.P. & Rechtschaffen A.: Variations in brain temperature or relation to food intake. Physiol. Beh., 2: 379-383; 1.967.
- Guillespie I.E.: The stomach. In: Willians J.A. & Cox A.G. (Eds.): "After vagotomy", pp. 15-37, Appleton; 1.969.
- Gutman Y. & Krausz M.: Regulation of food and water intake in rats as related to plasma osmolarity and volume. Physiol. Beh., 4: 311-313; 1.969.
- Halvorsen L., Dotevall G. & Walan A.: Gastric emptying in patients with achloridria or hyposecretion of hydrochloric acid. Scand. J. Gastroent., 8: 395-399; 1.973.
- Hamilton C.L.: Interactions of food intake and temperature regulation in the rat. J. Comp. Physiol. Psych., 56: 476-488; 1.963.

- Harding R. & Leek B.F.: Central projections of gastric afferent vagal inputs. J. Physiol. (London), 228: 73-90; 1.973.
- Harper A.E.: Protein and aminoacid in the regulation of food intake. In: Novin D., Wyrwicka W. & Bray A.G. (Eds.): "Hunger: Basic mechanism and clinical implications". pp. 103-113, Raven Press; 1.976.
- Harper A.E. & Spivey H.E.: Relationship between food intake and osmotic effect of dietary carbohydrate. Am. J. Physiol., 193: 483-487; 1.958.
- Harris S.C., Ivy A.C. & Searle L.M.: Mechanism of amphetamine-induced loss of weight; consideration of theory of hunger and appetite. J. Am. Med. Ass., 134: 1468-1475; 1.947.
- Hart F.L. & Fisher H.J.: "Modern food analysis". Springer-Verlag, New York, 1.971.
- Harvey R.F.: Hormonal control of gastrointestinal motility. Am. J. Dig. Diseases., 20: 523-539; 1.975.
- Heimer L.: The olfactory connections of the diencephalon in the rat. Brain Beh. Evol., 6: 484-523; 1.972.
- Hofer M.A.: Olfactory denervation. Biological and behavioral effects in infant rats. J. Comp. Physiol. 90: 829-838; 1.976.
- Hill R.G., Ison E.C., Jones W.W. & Archdeacon J.W.: The small intestine as a factor in regulation of eating. Am. J. Physiol., 170: 201-205; 1.952.
- Hoebel B.G. & Teitelbaum P.: Weight regulation in normal and hypothalamic rats. J. Comp. Phys. Psych., 61: 189-193; 1.966.

- Holman G.L.: Intra-gastric reinforcement effect. J. Comp. Physiol. Psych., 69: 432-441; 1.968.
- Hollander F., Sober H.A. & New York N.Y.: A modified synthetic predigested aliment for protected jejunostomy feeding. Surgery, 25: 580-592; 1.948.
- Hommel H., Fisher U., Retzlaff K. & Knöfler H.: The mechanism of insulin secretion after oral glucose administration: II. Reflex insulin secretion in conscious dogs bearing fistulas of the digestive tract by sham-feeding or glucose or tap water. Diabetologia, 8: 111-116; 1.972.
- Hopkins A.: The pattern of gastric emptying: a view of old results. J. Physiol. (London), 182: 144-149; 1.966.
- Haupt K.A. & Haupt T.R.: Effects of gastric loads and food deprivation on subsequent food intake. J. Comp. Phys. Psych., 88: 764-772; 1.975.
- Hull C.L.: "Principles of Behavior". Appleton. New York, 1.943.
- Hull C.L., Livingstone J.R., Rouse R.O. & Barker A. N.: True, sham and esophageal feeding as reinforcement. J. Comp. Phys. Psych., 44: 236-245; 1.951.
- Hull M. & Keaton R.W.: The existence of a gastric lipase. J. Biol. Chem., 32: 127-140; 1.971.
- Hunt J.N.: Some properties of an alimentary osmoreceptor mechanism. J. Physiol., 132: 267-288; 1.956.
- Hunt J.N.: Influence of HCP on gastric secretion and emptying in patients with duodenal ulcer. Brit. Me. J., 1: 681-684; 1.957.

- Hunt J.N.: Gastric emptying and secretion in man. Physiol. Rev., 39: 491-533; 1.959.
- Hunt J.N. & Mac Donald I.: The influence of volume on gastric emptying. J. Physiol. (London), 126: 459-474; 1.954.
- Hunt J.D. & Knox M.T.: The slowing of gastric emptying by nine acids. J. Physiol. (London), 201: 161-179; 1.969.
- Iggo A.: Gastric mucosal chemoreceptors with vagal afferent fibers. Quart. J. Exp. Physiol., 42: 398-509; 1.957.
- Iggo A.: Physiology of visceral afferent systems. Acta Neuroveg., 28: 121-134; 1.966.
- Ivy A.C.: Some contributions to physiology made in the author's laboratory as a result of the use of the Frémont poche. J. Physiol. USSR, 24: 439-448; 1.938.
- Jacobs H.L.: Evaluation of the osmotic effects of glucose loads in food satiation. J. Comp. Physiol. Psych., 57: 309-310; 1.964.
- James A.H.: "The physiology of gastric digestion". Edward Arnold. London, 1.957.
- Janowitz H.D., Hollander F., Orringer D., Levy M.H., Winkelstein A., Kaufman M.R. & Margolin S. G.: A quantitative study of the gastric secretory response to sham feeding in a human subject Gastroenterol., 16: 104-116; 1.950.
- Janowitz H.D. & Grossman M.I.: Some factors affecting to food intake of normal dogs with esophagostomy and gastric fistula. Am. J. Physiol., 159: 143-148; 1.949.
- Jeannigros R. et Mei N.: Projections viscérales vagues

- et splanchniques dans la région du noyan ventromédian de l'hypothalamus chez le Chat. Comp. Rem. Soc. Biol., 171: 831-835; 1.977
- Johnston D.: A new look at vagotomy. In "Surgery Annual Nyhus Ll. M. (Ed.) pp. 125-160; 1.974.
- Jong A. de, Strubbe J.H. & Steffens A.B.: Hypothalamic influence on insulin and glucagon release in the rat. Am. J. Physiol., 233: E 380-E 388; 1.977.
- Jordan H.A.: Voluntary intragastric feeding: oral and gastric contributions to food intake and hunger in man, J. Comp. Phys. Psych., 68: 498-506; 1.969.
- Kaada B.R.: Stimulation and regional ablation of the amygdaloid complex with reference to functional representations. In: Eleftheriou BE (Ed.) "Advances in Behavioral Biology" vol. 2: The neurobiology of the amygdala. pp. 205-282, Plenum Press, 1.972.
- Karp M., Brown M. & Laron Z.: A contribution to the interpretation of the oral glucose tolerance. Diabetologia, 8: 381-384; 1.972.
- Kemp D.R.: A histological and functional study of the gastric mucosal innervation of the dog. Part 1. The quantification of the fiber content of the normal supradiaphragmatic vagal trunks and their abdominal branches. Aust. N. Z. J. Surg., 43: 288-294; 1.973.
- Kennedy G.C.: The role of depot of fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. proc. Roy Soc. Lond., 140: 578-592; 1.952.
- Kennedy T.: The vagus and the consequences of vagotomy, Medc. Clin. Noth. Am., 58: 1231-1247; 1.974.

- Kerr F.W.L. & Preshaw R.M.: Secretomotor function of the dorsal motor nucleus of the vagus. J. Physiol., 205: 405; 1.969.
- Klopper P.J.: Influence of the cerebral cortex on gastric secretory function in cats. Acta Physiol. Pharmac. Néerl., 3: 420-428; 1.954.
- Klopper P.J.: Influence of the cerebral cortex on gastric secretory function in experimental animals
In: "The Physiology of gastric secretion" by Semb LS. & Myrem J. (Eds.) pp. 265-268, Oslo, 1.968.
- Kohn M.: Satiation of hunger from food injected directly in to the stomach versus food ingested by mouth. J. Comp. Physiol. Psych., 44: 412-422; 1.951.
- Kolb B.: Prefrontal lesions after eating and hoarding behavior in rats. Physiol. Beh., 12: 507-511; 1.974.
- Kolb B. & Nonneman A.J.: Prefrontal cortex and the regulation of food intake in the rat. J. Comp. Phys Psych., 88: 806-815; 1.975.
- Kolb B., Whishaw I.Q. & Schallert T.: Aphagia, behavior sequencing and body weight set point following orbital frontal lesions in rats. Physiol. Beh., 19: 93-103; 1.977.
- Komisaruk B.R. & Beyer C.: Responses of diencephalic neurons to olfactory bulb stimulation, odor, and arousal. Brain Res., 36: 153-170; 1.972.
- Koning J.F.R. and Kipple R.A.: The rat brain: A step taxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore, Williams & Wilking 1.963.
- Konorski J. & Gawronski R.: An attempt at modelling of

- the central alimentary system in higher animals. I. Physiological organization of the alimentary system. Acta Neurobiol. Exp., 30: 313-331; 1.970.
- Koopmans H.S.: Hunger and satiety signals arising from the small intestine. Paper presented at EPA May; 1.973.
- Larue C.: Comparaison des effets de l'anosmie périphérique et de la bulbectomie sur la séquence alimentaire du rat. J. Physiologie (Paris), 70: 299-306; 1.975.
- La Rue C. et Le Magnen J.: Modifications des séquences alimentaires et de la régulation calorique après ablation des bulbes olfactifs chez le rat. Compt. Rend. Seam. Acad. Sci., 272: 90-93; 1.971.
- La Rue C. et Le Magnen J.: Effects de l'enterruption des voies olfacto hypothalamiques sur la séquence alimentaire du rat. J. Physiologique (Paris), 66: 699-713; 1.973.
- Leek B.F.: Abdominal visceral receptors. In Neil E. (Ed.): "Handbook of sensory physiology" pp. 114-160. Springer-Verlag, 1.972.
- Lees R.: "Laboratory Handbook of Methods of Food Analysis". Leonard Hall, London, 1.971.
- Legros G. & Griffith Ch. A.: The abdominal vagal system in rats. An anatomical study with emphasis upon the distribution of gastric vagi to the stomach. J. Surg. Res., 9: 183-186; 1.969.
- Le Magnen, J.: L'olfaction. Le fonctionnement olfactif et son intervention dans les régulations psychophysiologiques. J. Physiol. (Paris), 45: 285-328; 1.953.
- Le Magnen J.: Le rôle des stimulations olfactogustatives

dans les mecanismes de regulation de la prise alimentaire. Am. Nutr. et Aliment., 10; 153-188; 1.956.

Le Magnen J.: The olfactory identification of chemical units and mixtures and its role in behavior. In: Zotterman Y. (Ed.): "Olfaction and taste". pp. 337-345, Pergamon Press, 1.963.

Le Magnen J.: Peripheral and systemic actions of food in the caloric regulation of intake. Ann. N. Y. Ac. Sci., 157: 1126-1157, 1.969.

Le Magnen J.: Advances in studies on the physiological control and regulation of food intake. In: Stellar E. & Sprague J.M. (Eds.): "Progress in Physiological Psychology", 4: 203-261, 1.971.

Le Magnen J.: Olfaction and Nutrition, In: Beidler L.M. (Ed.): "Handbook of sensory physiology" (vol. 4 Pt. 1) pp. 465-492, Springer-Verlag, 1.971

Le Magnen J.: Regulation of food intake. Physiologic-Biochemical aspects (peripheral regulatory factors). Adv. Psychosomatic Med., 7: 73-79; 1.972.

Le Magnen J.: Un développement de la neurophysiologie des comportements: Les mecanismes de la regulation alimentaire du bilan d'energie. Arch. Ita. Biol., 111: 591-607, 1.973.

Le Magnen J.: olfactory-endocrine interactions and regulatory behaviors. In: Denton D.A. & Coghlan J. P. (Eds.): Olfaction and taste. V. pp. 381-388, Academic Press, 1.975.

Le Magnen J. & Devos M.: Metabolic correlates of the meal onset in the free food intake of rats. Physiol. Beh., 5: 805-814, 1.970.

- Le Magnen J. et Tallon S.: Enregistrement et analyse ,
préliminaire de la "periodicité alimentaire spon
tanée" chez le rat blanc. J. Physiologie (Paris)
55: 286-297; 1.963.
- Lepkovski S., Lyman R., Fleming D., Nagumo M. &
Dimic M.: Gastrointestinal regulation of water
and its effects on food intake and the rate of
digestion. Am. J. Physiol., 88: 327-331;
1.957.
- Leung P.M.B. & Rogers Q.R.: Food intake: Regulation
by plasma amino acid pattern. Life Sci., 8:
1-9; 1.969.
- Levine R.I.: Stimulation by saliva of gastric acid secretion
in the rat. Life Sci., 4: 959-964; 1.965
- Lewinska M.K.: Inhibition and facilitation of alimentary be
havior elicited bt stimulation of amygdala in the
cat. Acta Biol. Expt., 28: 23-34; 1.968.
- Liebling D.S., Eisner J.D., Gibbs J. & Smith G.P.:
Intestinal satiety in rats. J. Comp. Physiol.
Psych., 89: 956-965; 1.975.
- Lin T.M. & Alphin R.S.: Cephalic phase of gastric secre
tion in the rat. Am. J. Physiol., 192: 23-26;
1.958.
- Lohman A.H.M. & Lammers H.J.: On the structure and
fibre connections of the olfactory centres in
mammals. In: Zotterman Y. (Ed.): "Sensory
mechanisms". Prog. Brain Res., 23: 65-82,
Elsevier, 1.967.
- Lorber S.H., Komarov S.A. & Shay H.: Effect of sham
feeding on gastric motor activity of the dog. Am
J. Physiol., 162: 447-451; 1.950.
- Louis-Sylvestre J.: Preabsortive insulin release and hy
poglicemia in rats. Am. J. Physiol., 230: 56-
60; 1.976.

- Maggie D.F.: Secretions of the digestive tract. In: Ruch T.C. & Patton H.D. (Eds.). Physiology and Biophysics. pp. 40-64, Saunders Co. 1.973.
- Maier S.F., Zahorik D.M. & Albin R.W.: Relative novelty of solid and liquid diet during thiamine deficiency determining development of thiamine-specific hunger. J. Comp. Physiol. Psych., 74: 254-262; 1.971.
- Martinson J.: Studies on the efferent vagal control of the stomach. Acta Physiol. Scand. Suppl., 255: 1-24; 1.965.
- Malhotra S.L.: Effect of saliva on gastric emptying. Am. J. Physiol., 213: 169-173; 1.967.
- Mayer J.: The glucostatic theory of regulation of food intake and the problem of obesity. Bull. New. Engl. Med. Cent., 14: 43; 1.952.
- Mayer J.: Glucostatic mechanisms of regulation of food intake. New. Engl. J. Med., 249: 13+16, 1.953
- Mayer J.: Regulation of energy intake and the body weight The glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. Ann. N. Y. Ac. Sci., 63: 15-43; 1.955.
- Mayer J. & Thomas D.W.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 325-337, 1.967.
- Mc Clearly P.A.: Taste and post-ingestive factors in specific hunger behavior. J. Comp. Physiol. Psych., 46: 411-421; 1.953.
- Mc Ginty D., Epstein A.N. & Teitelbaum P.: The contribution of oropharyngeal sensations to hypothalamic hyper-phagia. Anim Beh., 13: 413-418; 1.965.
- Mc Hugh P.R., Moran TH. & Barton G. N.: Satiety

- a graded behavioral phenomenon regulating caloric intake. Science, 190: 167-169; 1.975.
- McLeod P.: Structure and function of higher olfactory centers. In: Beidler L.M. (Ed.): "Handbook of sensory physiology", vol IV (1), pp. 182-204 Springer-Verlag; 1.971.
- Mei N.: Mécanorécepteurs vagues digestif chez le chat. Expt. Brain Res., 11: 502-514; 1.970.
- Mellinkoff S.M., Frankland, Boyle D. & Greipel M.: Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite, J. Appl. Physiol., 8: 535-538; 1.956.
- Miller N.E. & Kessen M.L.: Reward effects of food via stomach fistula compared with those of food via mouth. J. Comp. Phys. Psych., 45: 555-564; 1.952.
- Misher A. & Brooks F.P.: Electrical stimulation of hypothalamus and gastric secretion in the albino rat Am. J. Physiol., 211: 403-406; 1.966.
- Mogenson G.J.: Neural mechanisms of hunger: Current status and future prospects In: Novin D., Wysocka W. & Bray G.A. (Eds.), "Hunger: Basic mechanisms and clinical implications", pp. 473-485, Raven Press, 1.976.
- Molina F., Thiel T., Deutsch J.A. & Puerto A.: Comparison between some digestive processes after eating and gastric loading in rats. Pharmacol. Biochem. Beh., 7: 347-351; 1.977.
- Mook D.G.: Some determinants of preference and aversion in the rat. Ann. N. Y. Acad. Sci., 157: 1158-1175; 1.969.
- Moore J.G. & Schenkenberg T.: Psychic control of gastric acid: Response to anticipated feeding and biofeedback training in man. Gastroenterol.

66: 954-959; 1.974.

- Morgan C.T. & Morgan J.D.: Studies in hunger II. The relation of gastric denervation and dietary sugar to the effects of insulin upon food intake in the rat. J. Genet. Psych., 57: 153-163; 1.940.
- Nachman M.: Taste preferences for sodium salts by adrenalectomized rats. J. Comp. Phys. Psych., 55: 1124-1129; 1.962.
- Nachman M.: Learned aversion to the taste of lithium chloride and generalization to other salts. J. Comp. Physiol. Psych., 56: 343-349; 1.963.
- Nachman M.: Learned taste and temperature aversion due to thitium chloride sickness after temporal delays J. Comp. Physiol. Psych., 73: 22-30; 1.970.
- Nasset E.S.: The nutritional significance of endogenous nitrogen secretion in non-ruminants. In: Munro H.N. (Ed.), "The role of the gastrointestinal tract in protein metabolism". pp. 83-96. Blackwell, Oxford, 1.964.
- Nauta W.J.H.: Neural associations of the frontal cortex. Acta Neurobiol. Exp., 32: 125-140; 1.972.
- Nicolaidis S. & Rowland N.: Intravenous self-feeding; long-term regulation of energy balance in rats. Science, 4278: 589-591; 1.977.
- Nijima A.: Afferent impulses in the vagal and splanchnic nerves of toad's stomach and their role in sensory mechanism. Japan J. Physiol., 12: 25-44; 1.962.
- Nijima A.: Afferents impulse discharges from glucoreceptors in the liver of the guinea pig. Ann. N. Y. Ac. Sc., 157: 690-700; 1.969.

- Norgren R.: Gustatory responses in the hypothalamus. Brain Res., 21: 63-67; 1.970.
- Norgren R.: Taste pathways to the hypothalamus and amygdala. J. Comp. Neurol., 166: 17-30; 1.976.
- Norgren R.: Projections from NTS in the rat. Neuroscience, 3: 207-218, 1.978.
- Noring O.: Sham feeding as a test for gastric function Scand. J. Clin. Investig., 2: 120; 1.950.
- Novin D.: Visceral mechanisms in the control of food intake. In: Novin D., Wyrwicka W. & Bray G. A. (Eds.): "Hunger: Basic mechanisms and clinical implications", pp. 357-367; Raven Press, 1.976.
- Olbe L.: Significance of vagal release of gastrin during the nervous phase of gastric secretion in dogs Gastroenterol., 44: 463, 1.963.
- Olbe L.: Gastric acid secretory mechanism. In: Holle F. & Anderson S., "Vagotomy; latests advances", pp. 38-44, Springer-Verlag, 1.974.
- Pager J.: A selective modulation of the olfactory bulb input suppressed by lesions of the anterior limb of the anterior commissure. Physiol. Beh., 13: 523-526; 1.974.
- Pager J.: Ascending olfactory information and centrifugal influxes contributing to a nutritional modulation of the rat mitral cell responses. Brain Res., 140: 251-269; 1.978.
- Pager J., Giachetti I., Holley A. & Le Magnen J.: A selective control of olfactory bulb electrical activity in relation to food deprivation and satiety in rats Physiol. Beh., 9: 573-579; 1.972.

- Paintal A.S.: A study of gastric stretch receptors. Their role on the peripheral mechanism of satiation of hunger and thirst. J. Physiol. (London), 126: 255-270; 1.954.
- Paintal A.S.: Responses from mucosal mechanoreceptors in the small intestine of the cat. J. Physiol. (London), 139: 353-368, 1.957.
- Paintal A.S.: Vagal sensory receptors and their reflex effects. Physiol. Rev., 53: 159-227; 1.973.
- Panksepp J. & Nance D.M.: Insulin, glucose and hypothalamic regulation of feeding. Physiol. Beh. 9: 447-451; 1.972.
- Panksepp J.: Hypothalamic regulation of energy balance and feeding behavior. Fed. Proc., 33: 1150-1155; 1.974.
- Pavlov I.P.: "The work of the digestive glands". Ch. Griffinn & Co., 1.910.
- Pera ssi N.I., Loyber I. & Palma J.A.: Insulin sensitivity and glucose tolerance in rats without olfactory bulbs. Neuroendocrinol., 9: 83-89; 1.972.
- Pfafmann C.: The pleasures of sensation. Psychol. Rev. 67: 253-268; 1.960.
- Porter R.W., Movius H.J. & French J.D.: Hypothalamic influences on hydrochloric acid secretion of stomach. Surgery, 33: 875-880; 1.953.
- Powell T.P.S. & Cowan W.M.: Centrifugal fibres in the lateral olfactory tract. Nature, 199: 1296-1297 1.963.
- Preshaw R.M & Webster D.R.: A comparison of sham feeding and teasing as stimuli for gastric acid secretion in the dog. Q. J. Exp. Physiol., 52: 37-43; 1.967.

- Price J.L. & Powell T.P.S.: An experimental study of the origin and the course of the centrifugal fibres to the olfactory bulb. J. Anat., 107: 215-237; 1.970
- Puerto A.: Sensory functions of the upper gastrointestinal tract: Role of the cephalic of neural phase. Doctoral Dissertation in Neurosciences. University of California, San Diego, 1.977.
- Puerto A., Deutsch J.A., Molina F. & Roll P.: Rapid discrimination of rewarding nutrients by the upper gastrointestinal tract. Science, 192: 485-487; 1.976.
- Puerto A., Deutsch J.A., Molina F. & Roll P.: Rapid rewarding effects of intragastric injections. Behav. Biol., 18: 123-234; 1.976.
- Puerto A. & Molina F.: Sensitividad en el sistema gastrointestinal. Rev. Psicol. Gal. App., Madrid 32: 377-389; 1.977.
- Quartermain D., Kissileff H., Shapiro R. & Miller N.E.: Suppression of food intake with intragastric loading relation to natural feeding cycle. Science, 173: 941-943; 1.971.
- Rabe E. et Cabanac M.: Origine de l'alliesthésie olfactive-gustative: Effets comparés d'une huile végétale et de glucose intragastrique. C. R. Acad. Sci. Paris, 278: 765-768; 1.974.
- Rainieri F., Mei N. et Crausillat J.: Les afférences splanchniques provenant des mécanorécepteurs gastro-intestinaux et péritonéaux. Expt. Brain Res., 16: 276-290; 1.973.
- Revusky S.H.: Hunger level during food consumption: Effects on subsequent preference. Psychon. Sci. 7: 109-110; 1.967.

- Price J.L. & Powell T.P.S.: An experimental study of the origin and the course of the centrifugal fibres to the olfactory bulb. J. Anat., 107: 215-237; 1.970
- Puerto A.: Sensory functions of the upper gastrointestinal tract: Role of the cephalic of neural phase. Doctoral Dissertation in Neurosciences. University of California, San Diego, 1.977.
- Puerto A, Deutsch J.A., Molina F. & Roll P.: Rapid discrimination of rewarding nutrients by the upper gastrointestinal tract. Science, 192: 485-487; 1.976.
- Puerto A., Deutsch J.A., Molina F. & Roll P.: Rapid rewarding effects of intragastric injections. Behav. Biol., 18: 123-234; 1.976.
- Puerto A. & Molina F.: Sensitividad en el sistema gastrointestinal. Rev. Psicol. Gal. App., Madrid 32: 377-389; 1.977.
- Quartermain D., Kissileff H., Shapiro R. & Miller N.E.: Suppression of food intake with intragastric loading relation to natural feeding cycle. Science, 173: 941-943; 1.971.
- Rabe E. et Cabanac M.: Origine de l'alliesthésie olfactive-gustative: Effets comparés d'une huile végétale et de glucose intragastrique. C. R. Acad. Sci. Paris, 278: 765-768; 1.974.
- Rainieri F., Mei N. et Crousillat J.: Les afférences splanchniques provenant des mécanorécepteurs gastro-intestinaux et péritonéaux. Expt. Brain Res., 16: 276-290; 1.973.
- Revusky S.H.: Hunger level during food consumption: Effects on subsequent preference. Psychon. Sci. 7: 109-110; 1.967.

- Revusky S.H. & García J.: Learned associations over long delays. In: Bower G.H. (Ed.); "The Psychology of learning and Motivation" vol. 4, pp. 1-84, Academic Press; 1.970.
- Rezek M. & Novin D.: Duodenal nutrient infusion: Effects on feeding in intact and vagotomized rabbits. J. Nutr., 106: 812-820; 1.976.
- Richter C.P.: Increased salt appetite in adrenalectomized rats. Am. J. Physiol., 115: 155-161; 1.936.
- Richter C.P.: Total self-regulatory functions in animals and human being. The Harvey Lectures Serie 38: 63-103; 1.942.
- Ridley P.T. & Brooks F.P.: Alternations in gastric secretion following hypothalamic lesions producing hyperphagia. Am. J. Physiol., 209: 319-323 1.965.
- Riss W., Halpern M. & Scalia F.: Anatomical aspects of the evolution of the limbic and olfactory systems and their potential significance for behavior. Ann. N. Y. Acad. Sci., 159: 1096; 1.969.
- Roberts K.: The dumping syndrome. In: Thompson G. M., Berkowitz D. and Polish E. (Eds.), "The stomach", New York, Grune & Stratton, 1.967
- Robinson B.W. & Mishkin M.: Alimentary responses to forebrain stimulation in monkeys. Expt. Brain Res., 4: 330-336, 1.968.
- Rodgers W.L.: Specific hungers. J. Comp. Phys. Psych. 64: 49-58; 1.967.
- Rodin J.: The role of perception of internal and external signals on the regulation of feeding in overweight and nonobese individuals. In: Silverstone T. (Ed.), "Appetite and food intake". Life sciences research report, 2; pp. 129-140; 1.976.

- Rolls E.T., Burton M.J. & Mora F.: Hypothalamic neuronal responses associated with the sight of food Brain Res., III: 53-66; 1.976.
- Rozin P. & Kalat J.W.: Specific hungers and poison avoidance as adaptative specializations of learning Psychol. Rev., 78: 459-486; 1.974.
- Rożkowska E. & Fonberg E.: Impairment of salivary reflexes after lateral hypothalamic lesions in dogs. Acta Neurobiol. Exp., 32, 711-720; 1.972.
- Russek M.: Hepatic receptors and the neurophysiological mechanism controlling feeding behavior. Neur. Res., 4: 213-282; 1.971.
- Russek M.: Current hypothesis in the control of feeding behavior. In: Mogenson G.J. & Calarescu F. R. (Eds.), "Neural integration of physiological mechanisms and behavior", pp. 128-147, University of Toronto Press, 1.975.
- Russek M. & Stevenson J.A.F.: Correlation between the effects of several substances on food intake on the hepatic concentration of reducing sugars. Physiol. Beh., 8: 245-249; 1.972.
- Satinof E. & Stanley W.C.: Effect of stomach loading on sucking behavior of neonatal puppies. J. Comp. Physiol. Psych., 56: 66-88; 1.963.
- Schapiro H., Britt L.G., Gross C.W. & Gaines K.J.: Sensory deprivation on visceral activity. III. The effect of olfactory deprivation on canine gastric secretion. Psychosom. Med., 33: 429-436; 1.971.
- Schönheyder F. & Volquartz K.: The gastric lipase in man. Acta Physiol. Scand. Supp., 11, 33-35: 349-360; 1.946.

- Schwartzbaum J.S. & Ward H.P.: An osmotic factor in the regulation of food intake in the rat. J. Comp. Physiol. Psych., 51: 555-560; 1.958.
- Scott J.W. & Chafin B.R.: Origin of olfactory projections to lateral hypothalamus and nuclei gemini of the rat. Brain Res., 88: 64-68; 1.975.
- Scott J.W. & Leonard C.M.: The olfactory connections of the lateral hypothalamus in the rat, mouse and hamster. J. Comp. Neurol., 141: 331-334; 1.971.
- Scott J.W. & Pfaffman C.: Characteristics of responses of lateral hypothalamic neurons to stimulation of the olfactory system. Brain Res., 48: 251-264; 1.972.
- Scott J.W. & Pfaffman C.: Olfactory inputs to the hypothalamus: Electrophysiological evidence. Science, 158: 1592-1594, 1.967.
- Sen R.N. & Anand B.K.: Effect of electrical stimulation of the limbic system of brain ("visceral brain") on the gastric secretory activity and ulceration. Ind. J. Med. Res., 45: 515-521; 1.957.
- Sen R.N. & Anand B.K.: Effect of stimulation of frontal cortex and dorso-medial parts of thalamus on gastric secretory activity. Ind. J. Physiol. Pharmacol., 1: 270-274; 1.957.
- Sen R.N. & Anand B.K.: Effect of electrical stimulation of the hypothalamus on gastric secretory activity and ulceration. Ind. J. Med. Res., 45: 507-513; 1.957.
- Shannon I.L.: Effects of visual and olfactory stimulation on parotid secretion in the human. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 146: 1128-1131; 1.974.
- Share I., Martiniuk E. & Grossman M.I.: Effect of pro

- longed intragastric feeding in oral intake of food in dogs. Am. J. Physiol., 169: 229-235; 1.952.
- Sharma K.N.: Receptor mechanisms in the alimentary tract: their excitation and functions. In: Code CF (Ed.) "Handbook of Physiology", Washington D.C., 1.969.
- Sharma K.N., Anand B.K., Dua S. & Singh B.: Role of stomach in regulation of activities of hypothalamic feeding centers. Am. J. Physiol., 201: 593-598; 1.961.
- Sharma K.N. & Nasset E.S.: Electrical activity in mesenteric nerves after perfusion of gut lumen. Am. J. Physiol., 202: 725-730; 1.962.
- Shay H. & Gershon-Cohen J.: Experimental studies in gastric physiology in man II. A study of piloric control. The roles of acid and alkali. Surg. Gynec. Obst., 58: 935-955; 1.934.
- Shealy C.N. & Peely T.L.: Studies on amigdaloid nucleus of the cat. J. Neurophysiol., 20: 125-139 1.957.
- Siegel P.S. & Dorman L.B.: Food intake of the rat following the intragastric administration of "hungry" and "sated" blood, J. Comp. Physiol. Psych., 47: 227-229; 1.954.
- Siegel P.S. & Taub D.V.: A "hunger hormone"?, J. Comp. Physiol. Psych., 45: 250-253; 1.952.
- Siegfried J.: Topographie des projections corticales du nerf vague chez le chat. Helv. Physiol. Acta 19: 269-278; 1.961.
- Sirotnin B.Z.: Electrophysiological study of reception from certain internal organs in man. Bull. Exp. Biol. Med. USSR (Engl. Transl.), 50: 873-877; 1.961.

- longed intragastric feeding in oral intake of food in dogs. Am. J. Physiol., 169: 229-235; 1.952.
- Sharma K.N.: Receptor mechanisms in the alimentary tract: their excitation and functions. In: Code CF (Ed.) "Handbook of Physiology", Washington D.C., 1.969.
- Sharma K.N., Anand B.K., Dua S. & Singh B.: Role of stomach in regulation of activities of hypothalamic feeding centers. Am. J. Physiol., 201: 593-598; 1.961.
- Sharma K.N. & Nasset E.S.: Electrical activity in mesenteric nerves after perfusion of gut lumen. Am. J. Physiol., 202: 725-730; 1.962.
- Shay H. & Gershon-Cohen J.: Experimental studies in gastric physiology in man II. A study of piloric control. The roles of acid and alkali. Surg. Gynec. Obst., 58: 935-955; 1.934.
- Shealy C.N. & Peely T.L.: Studies on amigdaloid nucleus of the cat. J. Neurophysiol., 20: 125-139 1.957.
- Siegel P.S. & Dorman L.B.: Food intake of the rat following the intragastric administration of "hungry" and "sated" blood, J. Comp. Physiol. Psych., 47: 227-229; 1.954.
- Siegel P.S. & Taub D.V.: A "hunger hormone"?, J. Comp. Physiol. Psych., 45: 250-253; 1.952.
- Siegfried J.: Topographie des projections corticales du nerf vague chez le chat. Helv. Physiol. Acta 19: 269-278; 1.961.
- Sirotin B.Z.: Electrophysiological study of reception from certain internal organs in man. Bull. Exp. Biol. Med. USSR (Engl. Tranl.), 50: 873-877; 1.961.

- Skala I. & Masek J.: The role of the stomach in nutrition. Biblhca, Nutr, Dieta (Engl. Transl.) 22: 17-27; 1.975.
- Smith G.P.: Humoral hypotheses for the control of food intake, In: Bray G.A. (Ed.): "Obesity in perspective! DHEW Publication n^o (NIH) 75-78: 19-29; 1.974.
- Smith G.P. & Brosk F.P.: Hypothalamic control of gastric secretion. Gastroenterol., 52: 727-729; 1967.
- Smith G.P. & Brooks F.P.: Brain behavior and gastric secretion. In: Glass C.B.J. (Ed.) "Progress in gastroenterology" vol II, pp. 57-72, Grune & stratton, New York, 1.970.
- Smith G.P. & Epstein A.N.: Inervated feeding in response to decreased glucose utilization in the rat and monkey. Am. J. Physiol., 217: 1083-1087 1.969.
- Smith G.P. & Gibbs J.: What the gut tells the brain about feeding behavior. In: Silverstone T. (Ed.) "Appétite and food intake". Life Sciences Research. Report 2. pp. 129-140, Dahlem Konferenzen, 1.976.
- Smith G.P. & Gibbs J.: CCK and satiety: Theoretic and therapeutic implications. In: Novin D., Wyrwicka W. and Bray G.A. (Eds.): "Hunger: Basic mechanisms and clinical implications", pp. 61-75, Raven Press, 1.976.
- Smith G.P., Gibbs J. & Young R.C.: CCK and intestinal satiety in the rat. Fed. Proc., 33: 1146-1149 1.974.
- Smith G.P. & Mc Hugh P.R.: Gastric secretory response to amygdaloid or hypothalamic stimulation in monkeys. Am. J. Physiol., 213: 640-1.967.

- Smith M. & Duffy M.: Some physiological factors that regulate eating behavior. J. Comp. Physiol. Psych., 50: 601-608; 1.957.
- Smith M., Pool R & Weinberg H.: The role of bulk in the control of meal parameters with oral and intragastric feeding. J. Comp. Physiol. Psych 55: 115-120; 1.962.
- Snowdon C.T.: Gastrointestinal sensory and motor control of food intake. J. Comp. Physiol. Psych 71: 68-76; 1.970.
- Snowdon C.T.: Production of satiety with small intraduodenal infusions in the rat. J. Comp. Physiol. Psych., 88: 231-238; 1.975.
- Snowdon C.T. & Epstein A.N.: Oral and intragastric feeding in vagotomized rats. J. Comp. Physiol. Psych., 71: 59-67; 1.970.
- Steffens A.B.: Rapid absorption of glucose in the intestinal tract of the rat after ingestion of a meal Physiol. Beh., 4: 829-832; 1.969.
- Steffens A.B.: Plasma insulin content in relation to blood glucose level and meal pattern in the normal and hypothalamic hyperphagic rat. Physiol. Beh., 5: 147-151; 1.970.
- Steffens A.B.: Influence of reversible obesity on eating behavior, blood glucose and insulin in the rat Am. J. Physiol., 228: 1738-1744; 1.975.
- Steffens A.B.: The influence of oral cavity on the release of insulin in the rat. Am. J. Physiol., 230: 1411-1415; 1.976.
- Stellar E.: The physiology of motivation. Psychol. Rev., 61: 5-22; 1.954.
- Stephens D.B.: Effects of gastric loading on the sucking response and voluntary milk intake in neonatal

- piglets. J. Comp. Physiol. Psych., 88: 796-805; 1.975.
- Stricker E.N. & Wilson N.E.: Self-seeking behavior in rats following acute sodium deficiency. J. Comp. Physiol. Psych., 72: 416-420; 1.970.
- Strubbe J.H. & Steffens A.B.: Rapid insulin release after ingestion of a meal in the unanesthetized rat. Am. J. Physiol., 229: 1019-1022; 1.975.
- Strubbe J.H. & Steffens A.B.: Blood glucose levels in portal and peripheral circulation and their relation to food intake in the rat. Physiol. Beh. 19: 303-307; 1.977.
- Stunkard A.: Satiety is a conditioned reflexo, Psychosom. Med., 37: 383-387; 1.975.
- Sturdevant R.A.L. & Goetz H.: Cholecystokinin both stimulates and inhibited human food intake. Nature, 261: 714-715; 1.976.
- Sudakov K.V. & Rogacheva S.K.: The afferent & Efferent activity of the gastric fibres of the vagus nerve during fasting and after taking food. Fiziol. Zn. SSSR (Engl. Transl.), 48: T 306-T 310; 1.963.
- Szafran G., Popiela T. & Szafran A.: The effect of Z - deoxy - D - glucose and insulin stimulation on the secretion of gastric lipase. Scand. J. Gastroenterol., 6: 55-58; 1.971.
- Takeshima T.: Functional classification of vagal afferent discharges in the stomach of the dog. In: Hille F. & Anderson S., "Vagotomy; latest advances", pp. 106-109, Springer-Verlag, 1.974.
- Tanabe T, Iino M., Ooshima Y. & Takagi S.F.: An ol

- factory area in the prefrontal lobe. Brain Res. 80: 127-130, 1.974.
- Teitelbaum P.: Motivational correlates of hypothalamic activity. Proc. 22nd. International Physiological Congress, Leyden, Holland, vol. I Pt. II, 1.962.
- Thompson R.F.: "Introduction to Physiological Psychology" Harper & Row, 1.975.
- Tsang Yü-Chüan: Hunger motivation in gastrectomized rats J. Comp. Physiol., 26; 1-17; 1.938.
- Uvnäs B.: The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastric secretion. Acta Physiol. Scand. Supp., 13: 4-86; 1.942.
- Van Buskirk R.L. & Erickson R.P.: Olerant responses in taste neurons of the rat NTS. Brain Res. 135: 287-305, 1.977.
- Vance W.B.: Observations on the role of salivary secretions in the regulation of food and fluid intake in the white rat. Psychol. Monogr., 79: 1-22; 1.965.
- Vander Weele D.A., Novin D., Rezek M. & Sanderson J.D.: Duodenal or hepatic-portal glucose perfusion Evidence for duodenally based satiety. Phys. Beh., 12: 467-474; 1.974.
- Vander Weele D.A. & Sanderson J.D.: Peripheral glucosensitive satiety in the rabbit and the rat. In: Novin D., Wyrwicka W & Bray G.A.: "Hunger: Basic mechanisms and clinical implications", pp. 383-393 Raven Press, 1.976.
- Wangenstein O.H. & Carlson A.S.: Hunger sensations in a patient after total gastrectomy. Proc. Soc. Biol. Med., 28: 455-457; 1.931.

- Wenzel B.M.: The olfactory system and behavior In: Di Cara L. (Ed.): "Limbic and autonomic nervous systems research", pp. 1-40, Plenum Press, 1.974.
- Wohlrabe D.E. & Kelly W.D.: Studies on the role of nervous mechanisms in antral function. Surg. Forum 9: 430-433, 1.958.
- Wolf S. & Wolf G.: "Human gastric function". Oxford University Press, 1.947.
- Wolike B.C., Jordan H.A. & Stellar E.: Preloading and the regulation of food intake in man. J. Comp. Physiol. Psych., 68: 327-331.; 1.969.
- Wooley O.W., Wooley S.C. & Woods W.A.: Effect of calories on appetite for palatable food in obese and nonobese humans, J. Comp. Physiol. Psych. 80: 619-625; 1.975.
- Wright L.F. & Hirschowitz B.I.: Gastric acid secretion. Am. J. Dig. Dis., 21: 409-418; 1.976.
- Wyrwicka W: Sensory regulation of food intake. Physiol. Beh., 4: 853-858; 1.969.
- Wyrwicka W.: Lateral hypothalamic "feeding" sites and gastric secretion. Experientia, 32: 1287-1289; 1.976.
- Wyrwicka W. & Chase M.H.: Projections from the buccal cavity to brain stem sites involved in feeding behavior, Expt. Neurol., 27: 512-519; 1.970.
- Yamamoto T.: On the innervation, especially sensory innervation, of the pars pylorica, the duodenum and the pancreas in formosan macaque. J. Comp. Neurol., 114: 89-94; 1.960.
- Yamamoto T., Satomi H., Ise H. & Takahashi K.: Evidence of the innervation of the cat stomach by the vagal dorsal motor and medial solitary nuclei as demonstrated by the horseradish peroxidase method. Brain Res., 122: 125-131; 1.977.

- Yin T.H., Hamilton C.L. & Brobeck J.R.: Effect of body fluid distribution on feeding in the rat. Am. J. Physiol., 218: 1054-1059; 1.970.
- Yin T.H. & Tsai C.T.: Effects of glucose feeding in relation to routes of entry in rats. J. Comp. Phys. Psych., 85: 258-264; 1.973.
- Young P.T.: Palability: The hedonic response to foodstuffs. In: Code CF, "Handbook of Physiology", vol. 6, pp. 353-366. American Physiological Society; 1.967
- Young R.C., Gibbs J., Antin J., Holt J. & Smith G.P.: Absence of satiety during sham-feeding in the rat. J. Comp. Physiol. Psych., 87: 795-800; 1.974.
- Zahorik D.M. & Maier S.F.: Appetitive conditioning with recovery from thiamine deficiency as the unconditioned stimulus. Psychon. Sci., 17: 309-310; 1.969.
- Zaiko N.S. & Lokshina E.S.: Reflex reaction of the taste receptors of the tongue to direct stimulation of the gastric receptors. Bull. Exp. Biol. Med., 53: 9-11; 1.963.
- Zamiatina O.N.: Electrophysiological investigation of the afferent impulsion in intestinal nerves. Fiziol. Zh. SSSR (Engl. Trans.), 43: 441-448; 1.957.
- Zawoski E.J.: Gastric secretory response of the unrestrained cat following electrical stimulation of the hypothalamus, amygdala and basal ganglia. Expt. Neurol., 17: 128-139; 1.967.

Addendum:

- Booth D.A.: Conditioned satiety in the rat. J. Comp. Physiol. Psych., 81: 457-471; 1.972.
- Houpt K: A. & Epstein A.N.: The ontogeny of food intake in the rat; GI fill and glucoprivation. Am. J. Physiol., 225: 58-66; 1.973.
- Nicolaidis S.: Early systemic responses to orogastric stimulation in the regulation of food and water balance: functional and electrophysiological data. Ann. N.Y. Acad. Sci., 157: 1176-1203; 1.969.
- Richter C.P.: Biology of drives. J. Comp. Phys. Psych., 40: 129-134; 1.947.
- Snowdon C.T.: Motivation, regulation and the control of meal parameters with oral and intragastric feeding. J. Comp. Phys. Psych., 69: 91-100; 1.969.