

Representações gustativas no córtex humano, e o controle central do apetite

Taste representation in the human cortex and the central control of appetite

Ivan E de Araújo

Department of Experimental Psychology. University of Oxford. South Parks Road. Oxford, Reino Unido

Resumo Tem sido estabelecido que o controle da ingestão de nutrientes e o decorrente estado de equilíbrio homeostático dependem de uma série de sinais periféricos que atuam diretamente sobre o sistema nervoso central, levando a respostas adaptativas apropriadas. Entretanto, em humanos, a crescente incidência de patologias produzidas em grande medida por distúrbios da preferência alimentar, tais como obesidade e anorexia, implica no envolvimento do córtex no controle da ingestão de alimentos. Estudos recentes fazendo uso da neuroimagem funcional em voluntários humanos revelam que o processamento central da informação gustativa é implementado em humanos em áreas análogas a de outros primatas. As áreas corticais gustativas primárias, localizadas no complexo ínsulo-opercular, respondem eficientemente durante a decodificação de estímulos externos através do isolamento dos sinais que codificam o estado fisiológico do organismo. As áreas específicas do córtex pré-frontal em sua parte ventro-média parecem, por sua vez, integrar informações acerca dos aspectos sensoriais dos estímulos com os sinais de origem periférica que refletem o estado homeostático do organismo.

Descritores Apetite. Córtex cingulado. Gustação. Ínsula/opérculo. Córtex órbito-frontal. Primatas. Sede. Valor de recompensa.

Abstract *The control of food intake and the mechanisms of energy homeostasis are now known to depend on a series of peripheral signals that act directly on the central nervous system leading to appropriate adaptive responses. However, in humans, the increasing occurrence of associated pathologies due to abnormal food-intake preferences such as obesity and anorexia implies that food intake control depend also on cortical processing. Recent functional neuroimaging studies on human volunteers reveal that the central processing of gustatory information in humans is performed in similar areas to those of other primates, with primary gustatory cortical areas in the frontal operculum/anterior insula complex responding efficiently to stimulus decoding by isolating peripheral signals on internal physiological states whereas regions of the ventromedial prefrontal cortex seem to integrate information on the sensory aspects of taste stimuli with the abovementioned peripheral signals on the current homeostatic state of the organism.*

Keywords *Appetite. Cingulate cortex. Insula. Orbitofrontal cortex. Primates. Reward value. Taste. Thirst.*

Introdução

Recentemente, grande progresso tem sido obtido no conhecimento dos mecanismos moleculares que regulam a ingestão de alimentos e o armazenamento de energia em mamíferos. A descoberta de sinais periféricos como a leptina e a grelina¹ lança luz sobre como informações a respeito do estado interno do organismo modulam a atividade nos centros homeostáticos do sistema nervoso central. Entretanto, um completo entendimento do controle do apetite em humanos e de suas patologias

como obesidade, anorexia e diabete dependem do conhecimento acerca do mecanismo pelo qual estes sinais são integrados com o processamento sensorial de estímulos gustativos e respostas comportamentais associadas. Esse mecanismo é em grande parte determinado por diferentes níveis de processamento cortical. No texto que se segue, encontra-se um breve resumo dos aspectos principais do processamento gustativo no córtex primata, incluindo estudos recentes do caso humano.

Em primatas, incluindo humanos, a representação cortical da

informação gustativa começa com a estimulação de células receptores agrupadas em papilas gustativas (células epiteliais modificadas com propriedades neuronais), distribuídas sobre a superfície da língua e palato. Células receptoras utilizam diferentes métodos para converter informação da estrutura química de estímulos gustativos em sinais elétricos. Assim, a diferentes modalidades ou qualidades gustativas correspondem diferentes métodos de conversão:² estímulos de qualidade salgada e azeda agem diretamente sobre canais iônicos específicos localizados na membrana das células receptoras. Já estímulos de qualidade doce (sacarose), amarga e umami (o gosto de glutamato monossódio) têm sua conversão mediada por receptores acoplados a G-proteínas.³ Entretanto, em todos os casos, os sinais elétricos produzidos pelos métodos de conversão são enviados ao sistema nervoso central através dos nervos cranianos VII, IX e X, responsáveis pela formação de sinapses em locais específicos das células receptoras.

Estes sinais são enviados, então, à divisão rostral do *nucleus tractus solitarius* (NTS) da medula, onde fibras aferentes as projetam diretamente para o núcleo ventral pósteromedial do tálamo, *pars parvocellularis* (VPMpc). O córtex gustativo primário dos primatas é definido como o “alvo” das projeções corticais provenientes do VPMpc.⁴ Em termos gerais, este córtex inclui a região (ipsolateral) média da ínsula-opérculo, e se estende anteriormente atingindo a região caudo-lateral do córtex órbito-frontal.^{5,6} Projeções adicionais foram observadas no córtex somato-sensorio primário, em uma região do giro pré-central que provavelmente inclui áreas de representação somatotópica da cavidade oral e da face.⁷ Esta região é candidata a implementar a integração dos aspectos químo- e somato-sensorios dos estímulos gustativos.

Dentre as características funcionais das partes da ínsula e opérculo frontal localizadas no córtex gustativo primário, duas merecem comentários especiais. Em contraste com NTS e VPMpc, respostas neuronais a estímulos individuais são altamente específicas, tal como evidenciado através de registro (com eletrodos) da atividade de células individuais imediatamente após apresentação de estímulos gustativos.^{8,9} Em outros termos, células nesta região cortical estão “sintonizadas” a estímulos específicos, aos quais respondem preferencialmente. Estas respostas parecem não depender (ou serem “moduladas”) pelo estado fisiológico (fome/saciedade) do organismo.¹⁰ Assim, esta parte do córtex gustativo se dedica principalmente à tarefa de identificação de estímulos específicos com um grau relativamente alto de precisão, isolando sinais relativos ao estado homeostático do organismo que pudessem interferir no processo de decodificação.

Entretanto, a decodificação pura e simples da identidade dos estímulos gustativos não é suficiente para que o sistema nervoso central, e estruturas corticais em particular, estabeleçam controle sobre a ingestão de nutrientes (incluindo líquidos) pelo organismo e viabilizem sua sobrevivência (em termos de equilíbrio homeostático), ao menos a médio prazo. Para implementar tal controle, é preciso que informações acerca das funções viscerais, endócrinas e autonômicas do organismo sejam integradas com os aspectos sensoriais destes nutrien-

tes, de tal forma que a decisão permitindo ou não sua ingestão seja tomada principalmente em função de sua relevância fisiológica em determinado momento. De fato, uma série de estruturas do sistema nervoso central primata respondem à estimulação gustativa e olfativa em função do estado fisiológico ou homeostático do organismo tais como a amígdala, o hipotálamo, NTS e a região orbital do córtex pré-frontal (órbito-frontal). O córtex gustativo primata projeta fibras para o núcleo central da amígdala,⁴ de onde a informação gustativa é enviada ao hipotálamo (principalmente ao núcleo lateral),¹¹ NTS e ao sistema dopaminérgico no tronco cerebral.¹² Além disso, o córtex gustativo primário projeta-se para várias partes do córtex órbito-frontal, em particular para a sua parte disgranular,⁶ por isso também denominada “córtex gustativo secundário”.

Em primatas, respostas neuronais a estímulos gustativos (e olfativos) nestas regiões são controladas pelo estado fisiológico do organismo; ou seja, refletem o valor *motivacional* ou de recompensa (apetite) destes estímulos. No córtex órbito-frontal, células gustativas (p.ex. glucose) são moduladas pelo grau de fome do animal, como demonstrado em experimentos de modulação do apetite (saciedade^{13,14}). O mesmo é verdadeiro para células olfativas nesta região quando o odor apresentado coincide com o do alimento usado para indução de saciedade.¹⁵ Fenômeno similar foi constatado na amígdala¹⁶ e hipotálamo lateral.¹⁷

Discussão

A partir destes resultados, surge a seguinte questão: em humanos, o processamento gustativo-olfativo e o controle do apetite se dão em regiões corticais homólogas às observadas em outros primatas? Conforme descrito abaixo, estudos recentes desenvolvidos em particular em nosso laboratório fazendo uso de imageamento por ressonância magnética funcional (IRMf) em humanos mostram que a resposta à pergunta acima é em grande medida positiva (para uma revisão dos fundamentos físicos e fisiológicos do IRMf¹⁸).

O córtex gustativo primário e secundário em humanos parece ocupar áreas homólogas às de outros primatas, sendo ativada por diferentes categorias de estímulos gustativos. Observou-se, por exemplo, que a categoria de estímulos “umami” (também descrito como o gosto de proteína, sendo glutamato monossódio um exemplar) e a glicose, um estímulo gustativo prototípico, ativam significativamente partes anteriores do córtex insular, opérculo frontal e córtex órbito-frontal quando comparados a uma solução contendo apenas os principais componentes iônicos da saliva.¹⁹ Além disso, constatou-se que o efeito psicofísico conhecido como “sinergismo para substâncias umami” é refletido na atividade do córtex órbito-frontal.¹⁹ Este efeito corresponde a um acréscimo não-linear da intensidade detectada subjetivamente para a mistura entre as substâncias glutamato monossódio e certos ribonucleotídeos, em relação à soma das intensidades individuais.²⁰ Representa um exemplo de interação complexa entre as propriedades estruturais de estímulos gustativos e sua palatabilidade. A Figura 1 mostra algumas destas ativações no córtex humano.

Por outro lado, a experiência gustativa completa depende

também da convergência cortical entre as representações gustativas e olfativas. Entretanto, deve-se notar que estimulação olfativa durante a ingestão de alimentos se dá principalmente pela via retro-nasal, isto é, através da liberação de compostos na naso-faringe em consequência da mastigação.²¹ Uma aplicação recente de IRMf avaliou diretamente as interações entre estimulação gustativa e olfativa retro-nasal no córtex humano,²² com especial interesse na determinação dos locais de convergência. Os estímulos poderiam ser puramente gustativos, olfativos (diluídos em água destilada e administrados oralmente) ou combinações complexas destes. A análise dos dados mostrou que os estímulos gustativos olfativos estão representados na parte caudo-lateral do córtex órbito-frontal, na parte anterior da ínsula, na amígdala e no córtex cingulado. Em particular, uma pequena área da parte anterior, agranular, do córtex insular é ativada simultaneamente pelos dois tipos de estímulos. Interessantemente, ela coincide com a área ativada por estímulos olfativos pela via ortonasal, isto é, através das narinas.²³ Representa, assim, uma área de convergência cortical para estímulos puramente gustativos e olfativos (agindo seja pela via retro- ou ortonasal), dando forte indicação de que as vias corticais em humanos correspondem a seus homólogos em outros primatas e em ratos. Nestes, a ínsula agranular (isto é, a parte da ínsula com poucas células de tipo granular) constitui o local preferencial de convergência.²⁴ Além disso, foi constatado que o opérculo frontal, parte do córtex gustativo primário, é ativado por estímulos gustativos, mas não olfativos. Algumas destas ativações estão ilustradas na Figura 2.

Finalmente, a correlação entre o sinal obtido por IRMf e os índices subjetivos para a palatabilidade das combinações gustativo-olfativas revelou ativações significantes na parte médio-anterior do córtex órbito-frontal. Isto significa que o valor motivacional ou de recompensa destes estímulos é representado nesta parte do córtex órbito-frontal, coincidindo com a representação do valor de recompensa de outras categorias de estímulos como odores puros,²³ recompensas monetárias²⁵ ou faces atraentes.²⁶ Esta região orbital próxima à face medial, assim como sua extensão dorsal ao córtex cingulado anterior (córtex "médio-frontal"), tem sido caracterizada como uma rota de controle cortical sobre processos viscerais e endocrinológicos.²⁷ Exerce possivelmente este controle em função do processamento sensorial operado nas regiões laterais vizinhas, que não apresentam correlações com o valor motivacional dos estímulos.

Este achado se confirma quando investigamos as áreas ativadas por líquidos administrados intra-oralmente durante desidratação moderada.²⁸ Já se conhecia o papel do córtex órbito-frontal na modulação do apetite em humanos,²⁹⁻³¹ mas estes estudos se restringiram ao caso da ingestão de alimentos, de tal forma que a atividade modulatória poderia depender da especificidade do processamento gustativo pelo envolvimento de áreas mais laterais do córtex órbito-frontal.

Entretanto, a dissociação entre as funções das regiões órbito-frontais laterais (incluindo sua extensão posterior ao córtex insular agranular) e médias (incluindo sua extensão dorsal ao córtex cingulado anterior ou médio-frontal) se torna clara quando se faz a comparação entre a atividade produzida pela administração de água sob desidratação e após consumo *ad libitum* de água mineral.²⁸ Atividade significativa produzida pela administração de água é observada durante *ambos* os períodos de sede e pós-hidratação na parte mais anterior do córtex insular, inclusive em áreas vizinhas ao opérculo frontal, e na parte caudo-lateral do córtex órbito-frontal. Por outro lado, a atividade produzida pelo consumo de água sob desidratação é significativamente maior na área média do córtex órbito-frontal comparada ao consumo de água após reidratação. Estas duas comparações demonstram o envolvimento do córtex órbito-frontal médio e do cingulado anterior na modulação do apetite (incluindo apetite por líquidos sob estado de desidratação) enquanto áreas mais laterais, como o córtex gustativo primário, se dedicam preferencialmente ao processamento sensorial dos estímulos. Além disso, a modulação do apetite por líquidos também parece estar relacionada à atividade em uma parte média, posterior à região gustativa, na ínsula. O envolvimento de áreas mais posteriores da ínsula no controle do sistema autonômico e na representação cortical da atividade visceral foi bem estabelecido para o caso de ratos.^{32,33} Embora dados equivalentes para o caso de primatas sejam até o momento relativamente escassos,³⁴ os resultados descritos acima parecem indicar uma caracterização funcional análoga para a ínsula primata, incluindo o caso humano, em termos de gustação versus representação visceral em relação ao eixo antero-posterior. As ativações acima descritas estão ilustradas na Figura 3.

Conclusão

Em resumo, o processamento central da informação gustativa em humanos parece reproduzir as operações observadas em outros primatas. O córtex gustativo primário ocupa regiões anteriores da ínsula e do opérculo frontal, que respondem à estimulação independentemente do estado fisiológico do organismo. O isolamento dos sinais de saciedade nesta área pode aumentar a eficiência na computação da identidade (decodificação) dos estímulos. Tais propriedades parecem ser verdadeiras também para região caudo-lateral do córtex órbito-frontal. Por outro lado, regiões médias do órbito-frontal e sua extensão dorsal no cingulado anterior parecem mediar informação gustativa para posterior processamento em centros de controle homeostático, como corroborado pelas densas projeções destas áreas para o hipotálamo.³⁴ Esta pode ser a via preferencial para integração das escolhas comportamentais associadas ao processamento sensorial de estímulos gustativos com os sinais periféricos que refletem o estado interno do organismo.

Referências

1. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3177-83.
2. Kinnamon S, Cummings T. Chemosensory transduction mechanisms in taste. *Ann Rev Physiol* 1992;54:715-31.
3. Adler E, Hoon M, Mueller K, Chandrashekar J, Ryba N, Z CS. A novel family of mammalian taste receptors. *Cell* 2000;100:693-702.
4. Scott TR, Plata-Salaman CR. Taste in the monkey cortex. *Physiol Behav* 1999;67(4):489-511.
5. Pritchard TC, Hamilton RB, Morse JR, Norgren R. Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the monkey, *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol* 1986;244(2):213-28.
6. Baylis LL, Rolls ET, Baylis GC. Afferent connections of the orbitofrontal cortex taste area of the primate. *Neuroscience* 1995;64:801-12.
7. Jain N, Qi HX, Catania KC, Kaas JH. Anatomic correlates of the face and oral cavity representations in the somatosensory cortical area 3b of monkeys. *J Comp Neurol* 2001;429(3):455-68.
8. Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Scott TR. Gustatory responses of single neurons in the insula of the macaque monkey. *Chem Senses* 1985;10:442.
9. Scott TR, Yaxley S, Sienkiewicz ZJ, Rolls ET. Taste responses in the nucleus tractus solitarius of the behaving monkey. *J Neurophysiol* 1986;55:182-200.
10. Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz Z. The responsiveness of neurons in the insular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. *Physiol Behav* 1988;42:223-9.
11. Scott TR, Karadi Z, Oomura Y, Nishino H, Plata-Salaman CR, Lenard L, Giza BK, Ao S. Gustatory neural coding in the amygdala of the alert monkey. *J Neurophysiol* 1993;69:1810-20.
12. Fudge JL, Haber SN. The central nucleus of the amygdala projection to dopamine subpopulations in primates. *Neuroscience* 2000;97(3):479-94.
13. Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S. Hunger modulates the responses to gustatory stimuli of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *Eur J Neurosci* 1989;1:53-60.
14. Rolls ET. The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex* 2000;10(3):284-94.
15. Critchley HD, Rolls ET. Hunger and satiety modify the responses of olfactory and visual neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol* 1996;75:1673-86.
16. Yan J, Scott TR. The effect of satiety on taste cells in the amygdala of the alert monkey. *Brain Res* 1996;740:193-200.
17. Rolls ET, Murzi E, Yaxley S, Thorpe SJ, Simpson SJ. Sensory-specific satiety: food-specific reduction in responsiveness of ventral forebrain neurons after feeding in the monkey. *Brain Res* 1986;368:79-86.
18. Logothetis NK. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002;357(1424):1003-37.
19. de Araujo IE, Kringelbach ML, Rolls ET, Hobden P. Representation of umami taste in the human brain. *J Neurophysiol* 2003;90:313-9.
20. Yamaguchi S. The synergistic taste effect of monosodium glutamate and disodium 5'-inosinate. *J Food Sci* 1967;32:473-8.
21. Pierce J, Halpern BP. Orthonasal and retronasal odorant identification based upon vapor phase input from common substances. *Chem Senses* 1996;21(5):529-43.
22. de Araujo IE, Rolls ET, Kringelbach ML, McGlone F, N Phillips. Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci* 2003;18:In Press.
23. Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IE. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci* 2003;18:695-703.
24. Sowards TV, Sowards MA. Cortical association areas in the gustatory system. *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25:395-407.
25. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001;4(1):95-102.
26. O'Doherty J, Winston J, Critchley H, Perrett D, Burt DM, Dolan RJ. Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia* 2003;41:147-55.
27. Ongur D, Ferry AT, Price JL. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 2003;460:425-49.
28. de Araujo IE, Kringelbach ML, Rolls ET, McGlone F. Human cortical responses to water in the mouth, and the effects of thirst. *J Neurophysiol* 2003;90:1865-76.
29. O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 2000;11(2):399-403.
30. Tataranni PA, Gautier J-F, Chen K, Uecker A, Bandy D, Salbe AD, Pratley RE, Lawson M, Reiman EM, Ravussin E. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:4569-74.
31. Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M. Changes in brain activity related to eating chocolate: From pleasure to aversion. *Brain* 2001;124(Pt 9):1720-33.
32. Ceppetto DF, Saper CB. Role of cerebral cortex in autonomic function. In: Loewy AD, Spyer KM, editors. *Central regulation of autonomic functions*. Oxford: Oxford University Press; 1990. p. 208-23.
33. Saper CB. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Ann Rev Neurosci* 2002;25:433-69.
34. Zhang ZH, Dougherty PM, Oppenheimer SM. Characterization of baroreceptor-related neurons in the monkey insular cortex. *Brain Res* 1998;796:303-6.
35. Öngur D, Price JL. Prefrontal cortical projections to the hypothalamus in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1998;401:480-505.
36. Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Stuttgart: Thieme; 1988.

Correspondência: Ivan E de Araújo
Department of Experimental Psychology, University of Oxford
South Parks Road - Oxford OX1 3UD Reino Unido Tel.: +44(1865)281919
E-mail: ivan.araujo@psy.ox.ac.uk

Anexo

Processamento gustativo em humanos - p. 25-8

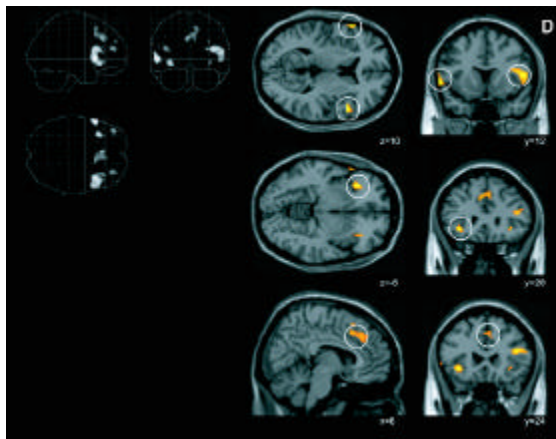


Figura 1 - Representação da gustação no córtex humano. A figura mostra os efeitos igualmente produzidos (análise conjuntiva) pelos estímulos de tipo umami glutamato monossódio (0.5M) e inosina 5'-monofosfato (0.05M), assim como glucose (1M). Na primeira linha, os círculos brancos destacam o opérculo frontal e a ínsula anterior (regiões do córtex gustativo primário); na segunda, o córtex órbito-frontal em sua parte caudolateral (córtex gustativo secundário), e a terceira, o giro cingulado dorsal. Os efeitos sinérgicos da mistura glutamato monossódio + inosina 5'-monofosfato estão representados no córtex órbito-frontal. À esquerda, no alto, uma visão de todas as ativações através de um modelo de encéfalo "transparente". As coordenadas x,y,z se referem ao sistema de coordenadas-padrão,³⁶ sendo o hemisfério direito indicado pelo "D". Adaptado de de Araujo et al.¹⁹

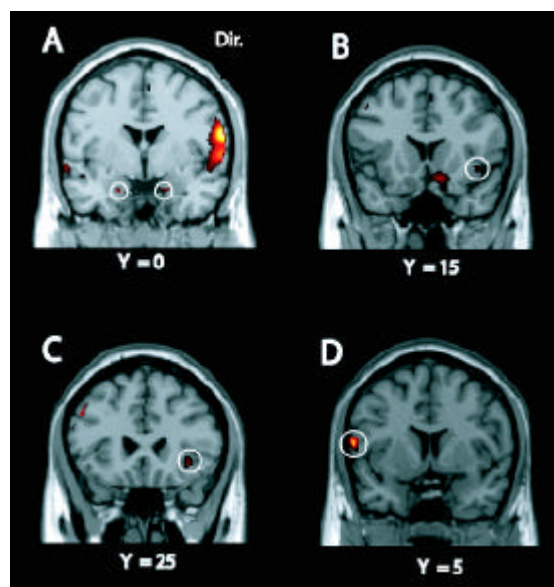


Figura 2 - Convergência entre representações gustativas e (retro) olfativas no córtex humano são destacadas pelos círculos brancos na amígdala (A), ínsula anterior (B) e na sua extensão ao córtex órbito-frontal (C). Por outro lado, uma parte do opérculo frontal é ativada por estímulos gustativos, mas não olfativos (D). As coordenadas x,y,z se referem ao sistema de coordenadas-padrão,³⁶ sendo o hemisfério direito indicado pelo "Dir". Adaptado de Araujo et al.²²

Figura 3 - Efeitos de desidratação leve (sede) nas respostas corticais à administração de água. (A) Em azul, áreas do córtex gustativo ativadas pela administração intra-oral de água sob desidratação e após reidratação (ou seja, ausência de modulação das respostas pela sede). Em vermelho, áreas posteriores da ínsula ativadas sob desidratação apenas. (B) Áreas do córtex órbito-frontal médio, incluindo o giro cingulado ventral, ativadas pela administração de água sob desidratação mas não após reidratação. A ínsula posterior e o órbito-frontal médio/cingulado estão envolvidos no controle cortical de centros homeostáticos do sistema nervoso central. Adaptado de Araujo et al.²⁸

