



Aspectos morfofisiológicos do nervo terminal: revisão de literatura

Káterin Elena Bohorquez Grondona¹, Marcus Vinícius Lacerda Reis¹, Antônio Carlos Santana Castro¹

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Medicina Veterinária, Laboratório de Anatomia Veterinária

Katerin.grondona@ufjf.br; antoniocarlos.castro@ufjf.br

1. INTRODUÇÃO

O nervo terminal, descrito também como nervo craniano zero ⁽¹⁾ é um nervo craniano constituído de neurônios pseudounipolares. As células que o originam são oriundas da crista neural cranial, da porção final do tubo neural e do placódio olfatório ^(1,2,3) e adenohipofisário ⁽²⁾. Em mamíferos este nervo segue para o telencéfalo, onde recebe aferências olfativas e somatossensoriais do núcleo tegmento terminal do mesencéfalo ^(2,4,5), sendo componente importante do sistema GnRH, porém de forma independente do núcleo pré óptico-hipofisário ⁽⁵⁾. Essas interferências modulam a atividade elétrica neuronal do nervo terminal, cujas fibras se relacionam com os nervos olfatório e vomeronasal ⁽²⁾ atuando no comportamento reprodutivo ^(2,4) através da secreção de GnRH ⁽⁶⁾. Além disso, o nervo terminal parece receber aferências de neurônios sensoriais de processamento relacionados com informações visuais e somatossensoriais ^(6,7).

Com base nessas informações este estudo visa fazer uma revisão na literatura mais atual sobre o nervo terminal abordando sua anatomia, desenvolvimento e principais funções.

2. REVISÃO ANATÔMICA

O nervo terminal (NT) foi descrito pela primeira vez no cão em 1878 por Fritsch e em 1895 foi descrito detalhadamente por Pinkus sendo denominado nervo de Pinkus ⁽⁸⁾, entretanto, foi reconhecido com o nome atual apenas em 1905. Em 1987 foi denominado nervo zero por encontrar-se rostralmente aos outros doze nervos cranianos descritos ^(6,9,10,11). Este nervo se origina do placódio olfatório e é sugerido também que a crista neural contribua com sua formação ^(6, 9, 11, 12).

O NT, formado por células ganglionares, forma na base da *crista galli* um ou dois agrupamentos (gânglios) que dão origem tanto às fibras plexiformes aferentes, quanto às eferentes ^(8,9,11,13) e possuem uma distribuição na cavidade nasal, mas também seguem um curso intracraniano ⁽¹³⁾. Em mamíferos, o nervo terminal se mistura ao nervo vomeronasal (NV) e devido a isso, é difícil de ser distinguido anatomicamente na maioria dos animais; entretanto, em relação ao nervo olfatório, encontra-se medialmente ^(9,13). O nervo vomeronasal (NV) surge do órgão vomeronasal enquanto o NT encontra-se nas porções rostrais e dorsais da cavidade nasal ^(12,13). Ambos os nervos alcançam a região média da lâmina crivosa do osso etmóide onde atravessam para a cavidade craniana ^(12,13,14). Na região do bulbo olfatório e bulbo olfatório



acessório tanto o NV quanto o NT se misturam a alguns nervos olfatórios (NO) antes de fazer conexão nessa região e após fazerem sinapse seguem para as áreas olfatória e vomeronasal no córtex encefálico ⁽¹³⁾ lâmina terminal, áreas pré-óptica e pré-comissural ^(9,12,13,15). O NT percorre a região ventral do encéfalo ⁽¹⁵⁾ paralelamente ao trato olfatório, inicialmente próximo à dura mater e posteriormente atravessando o espaço subaracnóideo para se juntar à pia mater no giro reto ⁽¹³⁾. Em peixes, ele também se direciona para a retina ^(9,12,13,15). O NT encontra-se presente bilateralmente como um plexo diminuto não mielinizado e formam feixes nervosos autonômicos que alcançam as glândulas de Bowman e os vãos sanguíneos nasais ^(9,12,15).

O complexo do nervo terminal foi descrito na maioria dos grupos de vertebrados incluindo lampreias e peixes pulmonados, peixes teleósteos, anfíbios, répteis, aves e diferentes grupos de mamíferos, incluindo roedores e primatas ⁽¹¹⁾. Foi também descrito em cetáceos, animais que não possuem bulbo olfatório tampouco epitélio olfatório ^(3,14) e embriões e adultos humanos, que não possuem órgão vomeronasal funcional ^(3,11).

Tanto em pássaros quanto em mamíferos, os neurônios GnRH-1 são detectados durante o desenvolvimento embrionário em várias regiões da fosseta nasal, incluindo os epitélios respiratório, olfatório e vomeronasal. Em algumas espécies, como nos ratos, esses neurônios se formam e migram da cavidade nasal para o cérebro ou para o hipotálamo ⁽³⁾

O gene Prokr2 e seu ligante Prok2 são candidatos a elucidar brechas no conhecimento da relevância do papel do nervo terminal, formação do bulbo olfatório e migração do GnRH uma vez que seres humanos que não expressam o gene apresentam atrofia do sistema genital e hipoplasia do bulbo olfatório. Em embriões de roedores, a expressão do Prokr2 foi detectada em uma classe transitória precoce de neurônios pioneiros que prefiguram a via olfatória primária antes do crescimento dos axônios sensoriais olfatórios ou expressão de genes receptores olfatórios ⁽³⁾.

3. FUNÇÕES OLFATÓRIAS

O nervo terminal tem sido descrito como modulador do epitélio olfatório ⁽⁹⁾ além de fornecer vias sensoriais para a olfação ⁽⁸⁾ uma vez que alguns peptídeos encontrados no nervo terminal apresentam essa função ^(12,16). Sabe-se que o GnRH do NT altera a excitabilidade dos receptores olfatórios, possivelmente, fazendo com que essas células respondam mais prontamente e mais vigorosamente a odores ^(16,17). Entretanto, essa resposta parece ser sazonal, sendo mais eficiente no inverno e no outono do que no verão. Provavelmente, essa atividade encontra-se aumentada durante a estação de monta. ⁽¹⁶⁾. Além disso o NT exerce um nível de regulação neurofisiológica sobre do epitélio olfatório fazendo com que os feromônios sejam mais facilmente detectados ^(8,12).

Em vários vertebrados, os axônios do NT têm conexões com prosencéfalo em associação com o trato olfatório medial aumentando a possibilidade de que respostas mediadas por feromônios sejam detectadas pelo NT ou em conjunto com o sistema olfatório ⁽¹⁸⁾. O NT também tem um papel na modulação quimiossensorial da liberação de esperma em peixes dourados, segundo estudo deste autor.



4. FUNÇÕES NÃO OLFATÓRIAS

Apesar de sua função ainda ser incerta, as fibras do NT têm sido descritas como facilitadoras da migração das células produtoras de hormônio liberador de hormônio luteinizante para o hipotálamo, participando do desenvolvimento do eixo hipotalâmico gonadal. ⁽¹¹⁾ e produzindo GnRH não hipofisiotrófico, exercendo papéis neuromodulatórios e regulando comportamentos sexuais em mamíferos ^(3,8,12,19) independente das conexões olfatórias e vomeronasais no bulbo olfatório ⁽⁸⁾. Essa produção de GnRH faz com que a neurohipófise secrete os hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) nas fêmeas e testosterona em machos ⁽⁸⁾. Além disso, os neurônios do NT mostram reatividade à neuropeptídeos FMRFamida semelhantes, que estão relacionados com a inibição do potencial de ação para a liberação de GnRH ⁽²⁰⁾. Estudos indicam que interrupções na migração de neurônios GnRH-1 ou qualquer alteração na liberação deste hormônio afetam negativamente a maturação e função sexual, comportamento social e fertilidade ^(3,14).

Além da produção de hormônios os neurônios do nervo terminal parecem receber aferências de neurônios sensoriais de processamento relacionados com informações olfatórias, visuais e somatossensoriais ^(6,7). Análises morfológicas mostram que o neurônios do NT se projetam para a camada interplexiforme da retina onde existe a expressão de receptores para GnRH sugerindo que o NT modula as células dopaminérgicas e induzem a modulação do contraste de cor realizado pelas células ganglionares ^(6, 22,23,24). Isso sugere que o nervo terminal desempenha um importante papel na integração de múltiplas aferências sensoriais ^(6,24,25).

O NT além de estar relacionado com a regulação neuroendócrina do comportamento reprodutivo e modulação de várias vias sensoriais também participa da regulação autonômica e vasomotora, da secreção parácrina de óxido nítrico e de mecanismos de defesa imunológica ⁽¹²⁾.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de já ter sido descrito há mais de um século muitas pesquisas atribuem ao nervo terminal várias funções além da olfatória e da sua relação com o comportamento reprodutivo via produção de GnRH por seus neurônios. Não há dúvidas de que o papel deste nervo é muito complexo por fazer inúmeras interconexões com outros sistemas cerebrais. Entretanto, encontra-se na literatura muitas evidências ainda preliminares que necessitam ser elucidadas, além de esclarecer mecanismos moleculares das funções olfativas e não olfativas deste nervo. Além disso, mais estudos são necessários para descrever seu desenvolvimento ontogenético e uma descrição anatômica mais fidedigna, uma vez que são encontradas muitas divergências nessas informações, sobretudo em suas conexões com as diversas regiões do telencélio.

Palavras-chave: “nervo terminal”, “nervos cranianos”, “GnRH”, “feromônios”



6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ UMATANI, C.; ABE, H., OKA, Y. Neuropeptide RFRP inhibits the pacemaker activity of terminal nerve GnRH neurons. *Journal of Neurophysiology*. American Physiological Society, v. 109, p. 2354-2363, 2013.
- ² WHITLOCK, K. E. Development of the Nervus Terminalis: Origin and Migration. *Microscopy Research and Technique*. Wiley-Liss, INC, v. 65, p. 2-12, 2004;
- ³ AMATO JR, E.; TAROC, E. Z. M., FORNI, P. E. Illuminating the terminal nerve: Uncovering the link between GnRH-1 neuron and olfactory development. *J. Comp. Neurol.* Wiley Periodicals, Preprint. v. 5, 2024.
- ⁴ RAMAKRISHNAN, S.; WAYNE, N. Social cues from conspecifics alter electrical activity of gonadotropin-releasing hormone neurons in the terminal nerve via visual signals. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* American Physiological Society, v. 297, p. 135-141, 2009.
- ⁵ OKA, Y. Neural Control of Sexual Behavior in Fish. *Zoological Science*. Zoological Society of Japan, v. 40(2), p. 128-140, 2023;
- ⁶ UMATANI, C.; OKA, Y. Multiple functions of non-hypophysiotropic gonadotropin releasing hormone neurons in vertebrates. *Zoological Letters*, v. 5(23), 2019.
- ⁷ YAMAMOTO, N.; INTO, H. Afferent sources to the ganglion of the terminal nerve in teleosts. *J. Comp Neurol*, v. 428(2), p.355-75, 2000.
- ⁸ SINGH, R.; SINGH, G.; SINGH, V. Nervi Terminalis ("0" Pair of Cranial Nerve) Revisited from Fishes to Humans. *Journal of the Anatomical Society of India*. v. 69(1), p. 53-56, 2020.
- ⁹ WHITLOCK, K. E. Development of the Nervus Terminalis: Origin and Migration. *Microscopy Research and Technique*. Wiley-Liss, INC, v. 65, p. 2-12, 2004;
- ¹⁰ DAVIS, M. C.; GRIESSENAUER, C. J.; BOSMIA, A. N. et. al. The Naming of the Cranial Nerves: A Historical Review. *Clinical Anatomy*. Wiley Periodicals, Inc., v. 27(1), p.14-19, 2013.
- ¹¹ PEÑA-MELIÁN, A.; ROSA, J. P. C.; GALLARDO-ALCANIZ, M. J. et. al. Cranial Pair 0: The Nervus Terminalis. *The Anatomical Record*. Wiley Periodicals, v. 302, p. 394-404, 2019.
- ¹² LÓPEZ-OJEDA, W.; HURLEY, R. A. Cranial Nerve Zero (CN 0): Multiple Names and Often Discounted yet Clinically Significant. *Windows to the Brain. J. Neuropsychiatry Clin Neurosci.* v. 34(2), 2022.
- ¹³ PEÑA-MELIÁN, A.; ROSA, J. P. C.; GALLARDO-ALCANIZ, M. J. et. al. Cranial Pair 0: The Nervus Terminalis. *The Anatomical Record*. Wiley Periodicals, v. 302, p. 394-404, 2019.
- ¹⁴ VILENSKY, J. A. The Neglected Cranial Nerve: Nervus Terminalis (Cranial Nerve N). *Clinical Anatomy*. Wiley Periodicals, Inc., v. 27, p. 46-53, 2014.
- ¹⁵ SONNE, J.; REDDY, V.; LOPEZ-OJEDA, W. Neuroanatomy, Cranial Nerve 0 (Terminal Nerve). *StatPearls [Internet]*. Treasue Island (FL), 2023.
- ¹⁶ EISTHEN, H. L.; DELAY, R. J.; WIRSIG-WIECHMANN, C. R.; DIONNE, V. E. Neuromodulatory Effects of Gonadotropin Releasing Hormone on Olfactory Receptor Neurons. *The Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience, v. 20(11), p. 3947-3955, 2000.
- ¹⁷ WIRSING-WIECHMANN, C. R.; JENNES, L. Gonadotropin-release hormone binding in tiger salamander nasal cavity. *Neurosci Lett*. v. 160, p. 201-204, 1993.
- ¹⁸ HAMNER, W.M., GILMER, R.W. AND HAMNER,P.P.The physical, chemical, and biological characteristics of a stratified, saline, sulfide lake in Palau. *Limnol. Oceanogr.*, v.27, p.896–909, 1982.
- ¹⁹ TANAKA, A.; UMATANI, C.; OKA, Y. Acetylcholine Inhibits Spontaneous Firing Activity of Terminal Nerve GnRH Neurons in Medaka. *Zoolog Sci*. v.40(2), p.151-159, 2023.



I Congresso Mineiro de Anatomia

Veterinária

- ²⁰ EISTHEN, H.L.; NORTHCUTT, R.G. Silver lampreys (*Ichthyomyzon unicuspis*) lack a gonadotropin-releasing hormone and FMRF amide-immunoreactive terminal nerve. J Comp Neurol. v. 370, p. 159-172, 1996.
- ²¹ WHITE, J.; MEREDITH, M. Nervus terminalis ganglion of the bonnet-head shark (*Sphyna tiburo*): evidence for cholinergic and cat-echolamingeric influence on two cell types distinguished by peptide immunocytochemistry. J Comp Neurol. v.351, p.385-403, 1985
- ²² STELL, W. K.; CHOCHAN, K.S.; BALL, A. K. The goldfish nervus terminalis: a luteinizing hormone-releasing hormone and molluscan cardioexcitatory peptide immunoreactive olfactoryretinal pathway. Proc Natl Acad Sci USA. v.81(3), p.940-4, 1984.
- ²³ REPÉRANT, J.; WARD, R.; RIO, J. P.; et al. The centrifugal visual system of vertebrates: a comparative analysis of its functional anatomical organization. Brain Res Ver. v.52(1), p.1-57, 2006.
- ²⁴ AIKI, T.; CHIE, U.; YOSHITAKA, O. Acetylcholine Inhibits Spontaneous Firing Activity of Terminal Nerve GnRH Neurons in Medaka. Zoological Science. Zoological Society of Japan, v. 40, p. 151-159, 2023.
- ²⁵ TAKAFUMI, K.; OKA, Y.; HEATHER, E. The Role of the Terminal Nerve and GnRH in Olfactory System Neuromodulation. Zoological Science. Zoological Society of Japan, v. 26(10), p. 669-680, 2009.