



ESTOMAGO

Dr. François Ricard D.O., Ph.D.
Director de la Escuela de Osteopatía de Madrid
Internacional

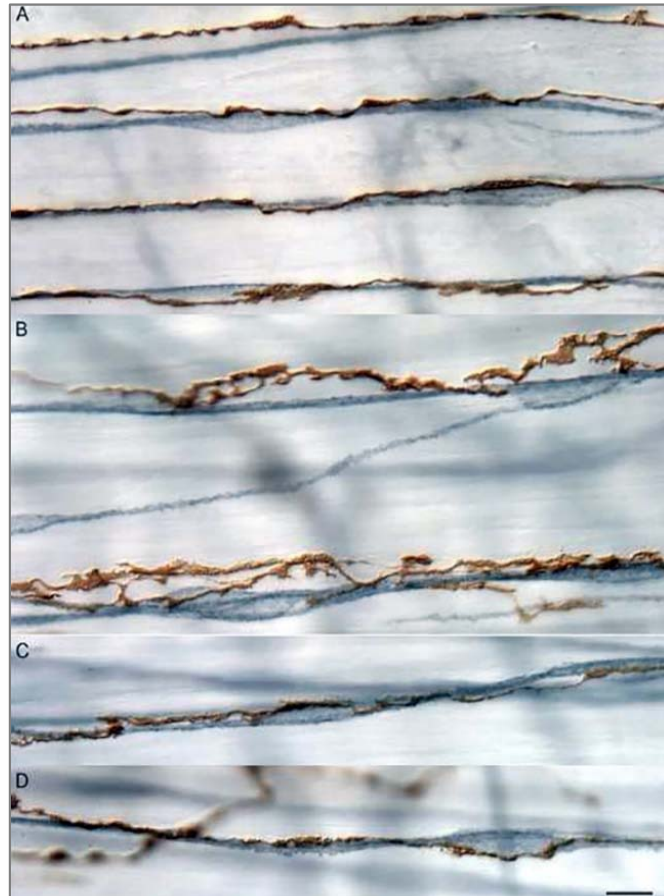
FIBRAS INTRAMUSCULARES VÁGALES: EJES DE MECANORRECEPTORES ESPECIALIZADOS DE LAS CAPAS DE MÚSCULO LISO DEL ESTÓMAGO EN LA RATA



Hay poca información morfológica disponible sobre las **matrices intramusculares vágales (IMA)**, las aferencias que inervan el músculo liso gástrico.

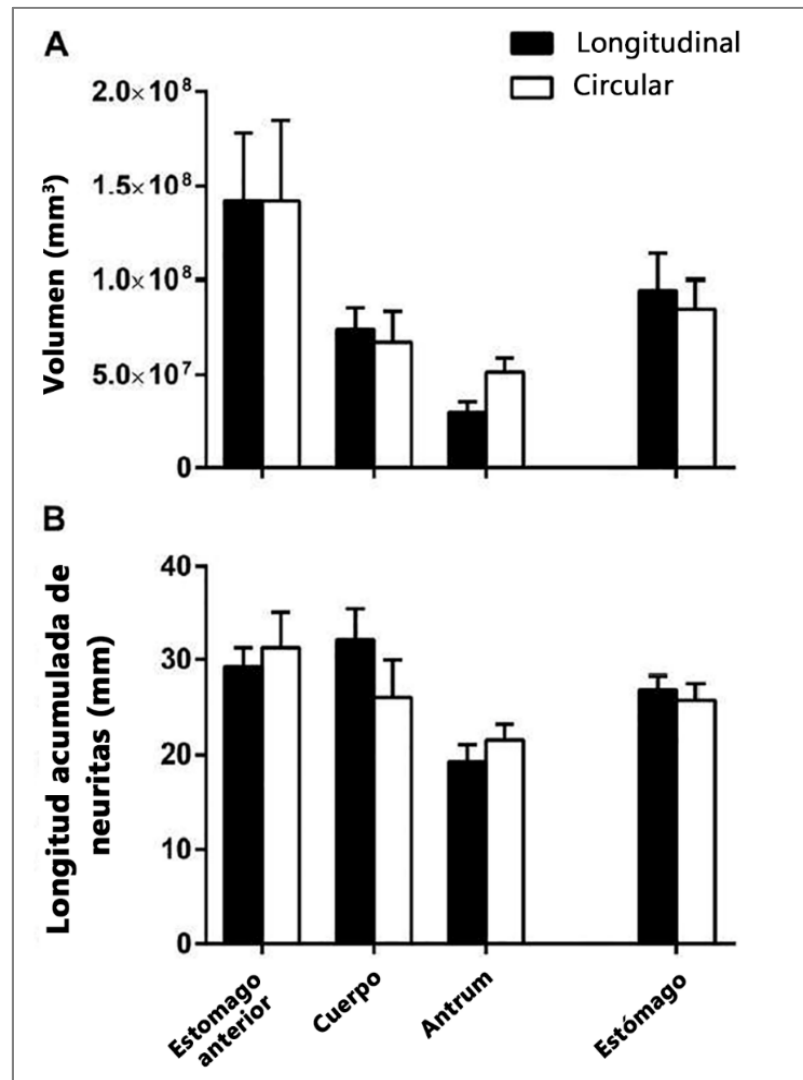
Powley et al. (2016), para caracterizar mejor las matrices intramusculares en ratas que recibieron inyecciones de dextrano biotina en los ganglios nudosos y, después del transporte del marcador, se recogieron preparaciones completas del estómago.

Según Powley et al. (2016), las adaptaciones y distribuciones estructurales de las matrices intramusculares están en consonancia con las funciones hipotetizadas de las aferencias de los receptores al estiramiento.



Las ramas de las matrices intramusculares (marrón, teñidas con 3,30-diaminobenzadina) se ejecutan en aposición apretada con las células intersticiales de Cajal intramuscular (ICC-IM) (azul grisáceo, inmuno-marcaje de c-Kit con peroxidasa) según Powley et al. (2016).

Las ramas de las matrices intramusculares varían en su grado de varicosidad y en la rigidez de la aposición.



A-Los volúmenes dentro de las láminas de músculo liso gástrico inervados por los ejes terminales de las matrices intramusculares, los presuntos campos receptivos de las matrices variaron esencialmente en un factor de 3 en las tres regiones gástricas según Powley et al. (2016).

B-Las longitudes acumuladas totales de todas las ramas del árbol dentro de los campos receptivos correspondientes fueron más estables entre las regiones y variaron solo en un factor de 0,5. Las matrices intramusculares en una región determinada tendían a tener valores similares tanto en el músculo longitudinal como en el circular.

BIOMECÁNICA DEL ESTÓMAGO, FISIOLÓGÍA GASTROINTESTINAL Y FUNCIONES DE MATRICES INTRAMUSCULARES VÁGALES (IMA)



Funcionalmente la **tensión** y el **estiramiento** no están correlacionados (Mayer, 1994; Camilleri, 2006).

Las **terminaciones laminares intraganglionares rectales (rIGLEs)** transducen la **tensión** (Zagorodnyuk et al., 2001).

Las **matrices intramusculares vágales** también están densamente distribuidas en el músculo liso del esfínter esofágico inferior y en el píloro también (Powley et al., 2014).



Por lo tanto, aquellos sitios gástricos (es decir, el esfínter esofágico inferior, estómago proximal, antro y píloro) en los que las fuerzas mecánicas asociadas con la ingestión y la digestión se disocian regularmente son los sitios fuertemente inervados por matrices intramusculares vágales (IMA), así como terminaciones laminares intraganglionares rectales (rIGLEs).

ELECTROFISIOLOGÍA Y FUNCIÓN MECANORRECEPTIVA VAGAL



El hecho de que el **vago** inerve un segundo tipo independiente de terminal sensorial, a saber, **matrices intramusculares vágales (IMA)**, ofrece la posibilidad de que la tensión y el estiramiento puedan ser transducidos por separado por los **dos tipos de aferencias vágales**.

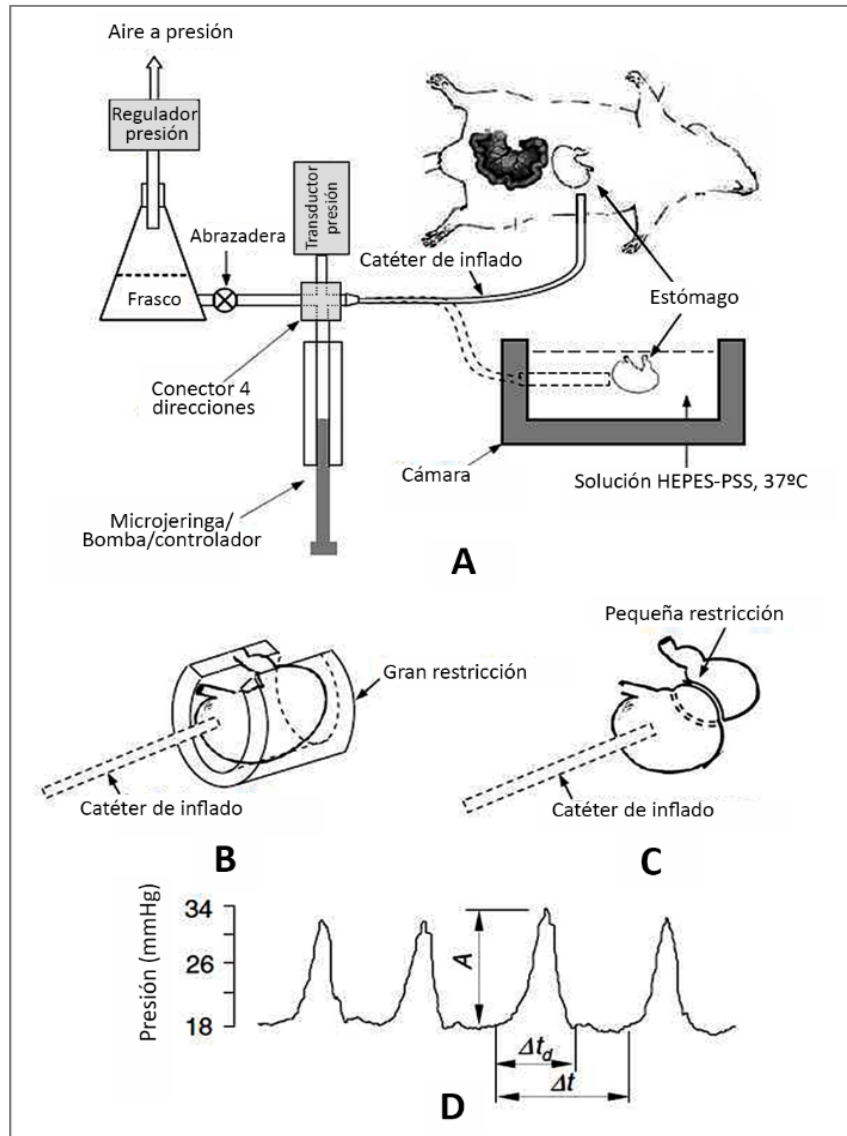
Según Brookes et al. (2013), no se ha registrado ninguna actividad electrofisiológica que pueda atribuirse con seguridad a las matrices intramusculares vágales.

CONTRACCIÓN GÁSTRICA INDUCIDA POR LA DISTENSIÓN EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE RESTRICCIÓN GÁSTRICA.



La hipótesis del estudio de Lu et al. (2010), fue que la **distensión** afecta la amplitud y duración de la contracción gástrica y que estos parámetros están mediados en gran medida por la **estimulación del vago eferente**.

Los resultados de Lu et al. (2010) muestran que la **contractilidad gástrica** inducida por **distensión** está regulada tanto por el **sistema nervioso central** como por mecanismos locales, siendo el primero más sustancial. Además, la restricción gástrica atenúa significativamente la contractilidad gástrica (amplitud disminuida y duración más corta de la contracción) que está mediada por la activación del vago eferente.

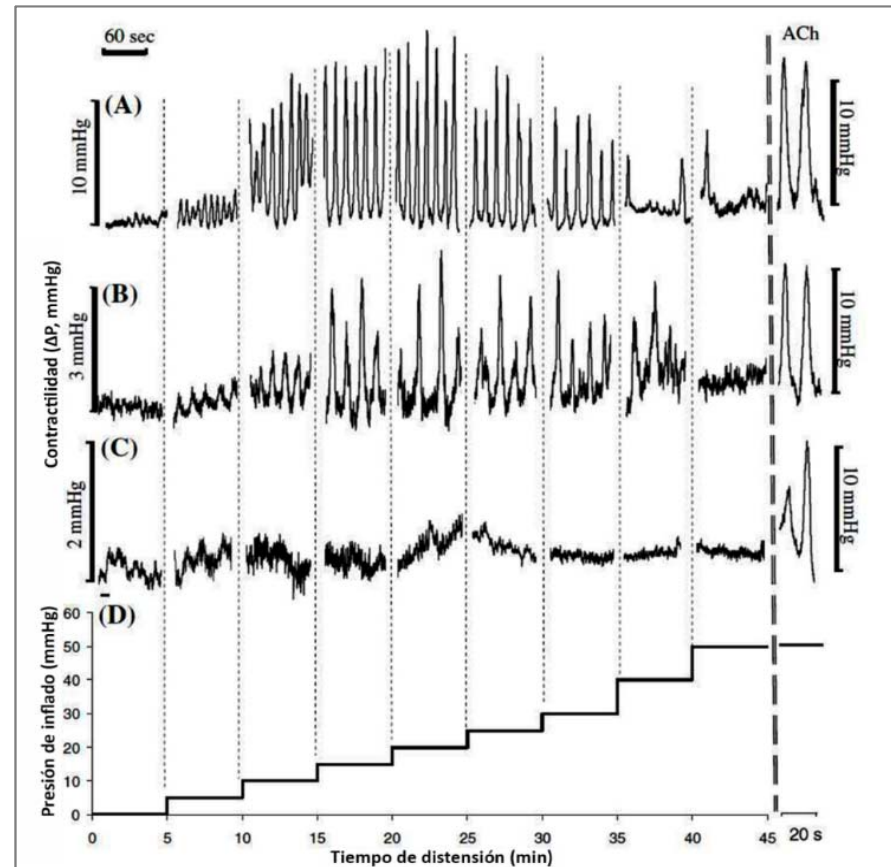


Esquema de miógrafo isovolumétrico y configuración experimental in vivo y ex vivo según Lu et al. (2010).

El conector de cuatro vías fusiona el matraz de inflado, el transductor de presión, la microjeringa y el tubo extendido. La cámara contiene la solución salina fisiológica tamponada con HCO_3^- (HEPESPSS) a 37°C .

El estómago y el miógrafo están en estado isovolumétrico cuando la pinza está cerrada. b Una gran restricción limita la distensión gástrica.

Una pequeña restricción aplicada sobre el estómago de ondas de presión típicas de contracción gástrica. A es la amplitud, Δt_d es la duración de la contracción, Δt es el período



Ondas contráctiles in vivo típicas de contractilidad gástrica a diversas presiones de inflación según Lu et al. (2010).

- Cuando se aplicó una pequeña restricción, las ondas contráctiles se atenuaron significativamente;
- Cuando se aplicó una gran restricción, las ondas contráctiles se atenuaron aún más. Acetilcolina (ACh) administrada a una concentración de 10^{-6} mol / l.

El protocolo de estimulación mecánica con presión de inflado escalonada.

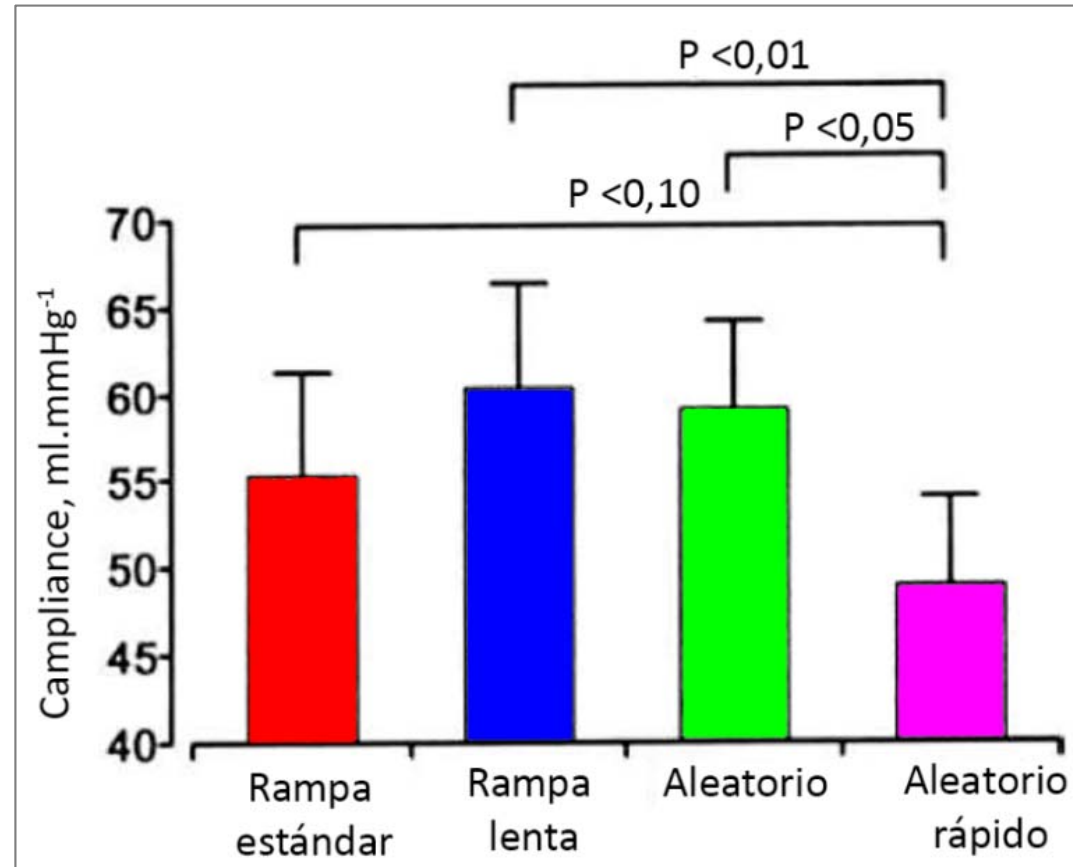
PERCEPCIÓN DE DISTENSIÓN GÁSTRICA: INFLUENCIA DEL MODO DE DISTENSIÓN EN LOS UMBRALES DE PERCEPCIÓN



El objetivo de Holtmann et al.,(1995) era comparar la influencia del modo de distensión gástrica en la sensación y la distensibilidad gástrica utilizando un dispositivo baróstato.

Holtmann et al.,(1995) concluyeron que los umbrales de presión sensorial gástrica evaluados por la distensión isobárica no están influenciados por el **modo de distensión**.

La alta correlación de los umbrales de presión en la primera percepción y la distensión máxima tolerada sugieren una sola población de **mecanorreceptores gástricos** que median la primera sensación en la estimulación de baja intensidad y el dolor en la estimulación intensa.



Distensibilidad gástrica media durante los diferentes protocolos de distensiones según Holtmann et al.,(1995).

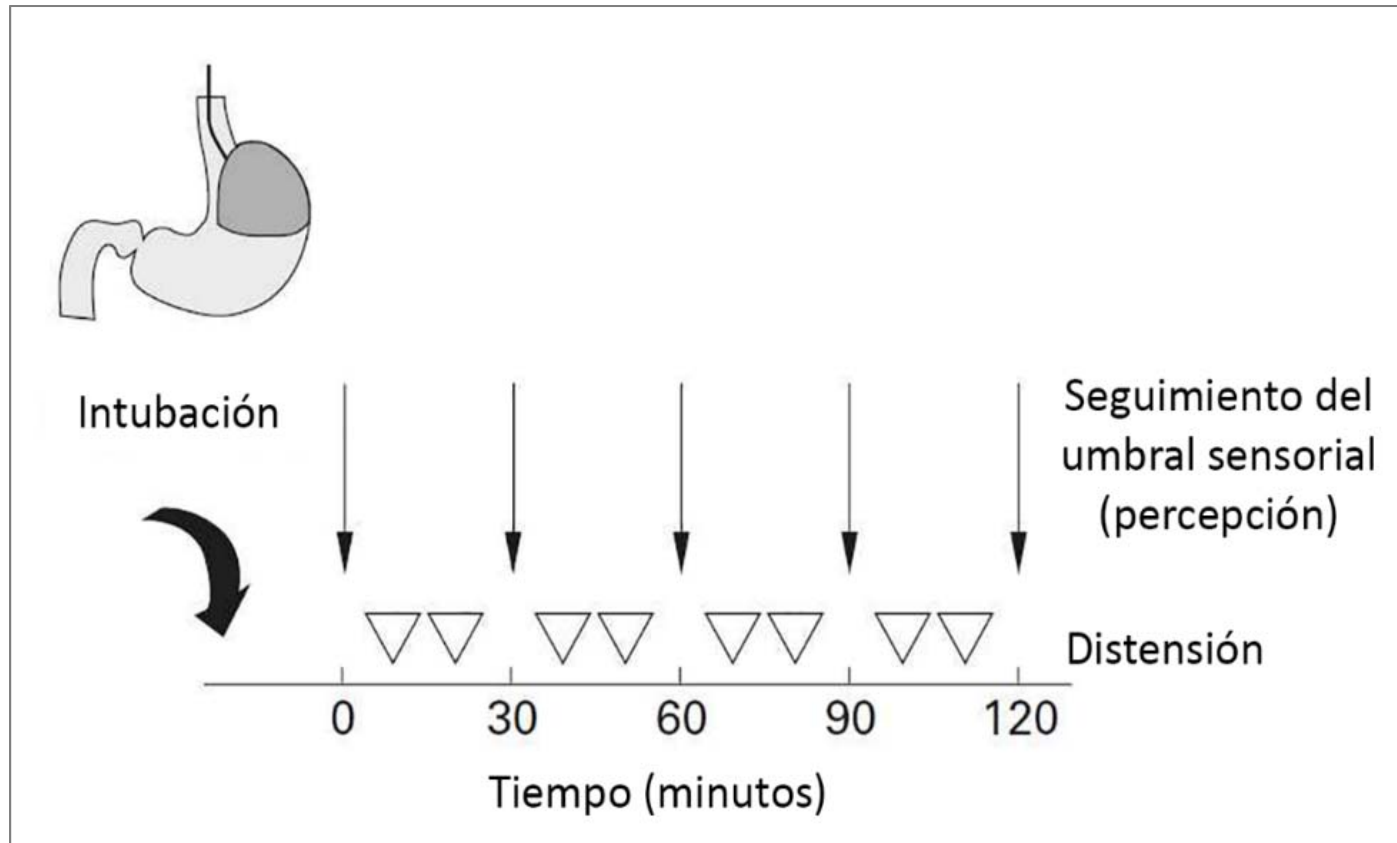
DIFERENCIAS EN LA FUNCIÓN MECANOSENSORIAL GÁSTRICA TRAS DISTENSIONES REPETIDAS EN DISPEPSIA Y CONTROLES SANOS



Se ha informado **función mecano-sensorial visceral anormal** en el 50% de los pacientes con **dispepsia no ulcerosa** (funcional).

Holtman et al. (2000) indican:

- 1) La **estimulación mecánica repetida** ↑ umbrales sensoriales viscerales en sujetos asintomáticos, mientras que los umbrales permanecen sin cambios en los dispépticos.
- 2) La **hiperalgesia visceral** ocurre en sujetos dispépticos que no buscan atención médica.

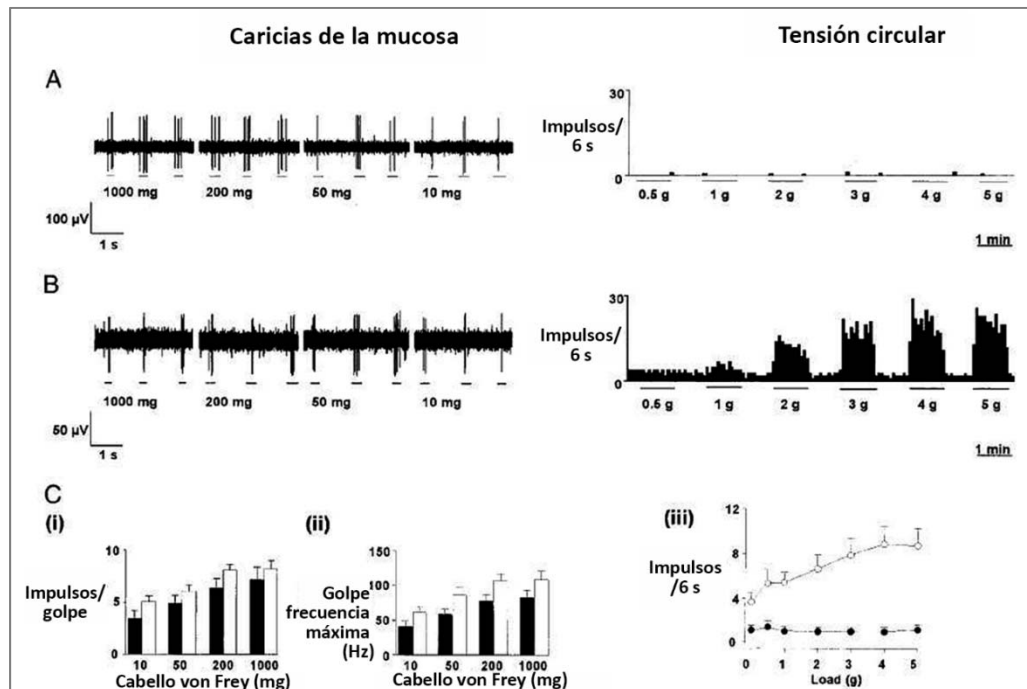


Representación esquemática del diseño experimental de Holtman et al. (2000), evaluación de umbrales sensoriales (seguimiento) y distensión fásica (incrementos de 2 mmHg, duración de 20 segundos).



MECANORRECEPTORES VAGALES, QUIMIORRECEPTORES EN ESTÓMAGO Y ESÓFAGO DE RATÓN

Page et al. (2002), han mostrado **tres tipos de fibras aferentes vagales gastroesofágicas** en el ratón: mecanorreceptores de la mucosa, **receptores de tensión** y quimiorreceptores específicos activados por la bilis.



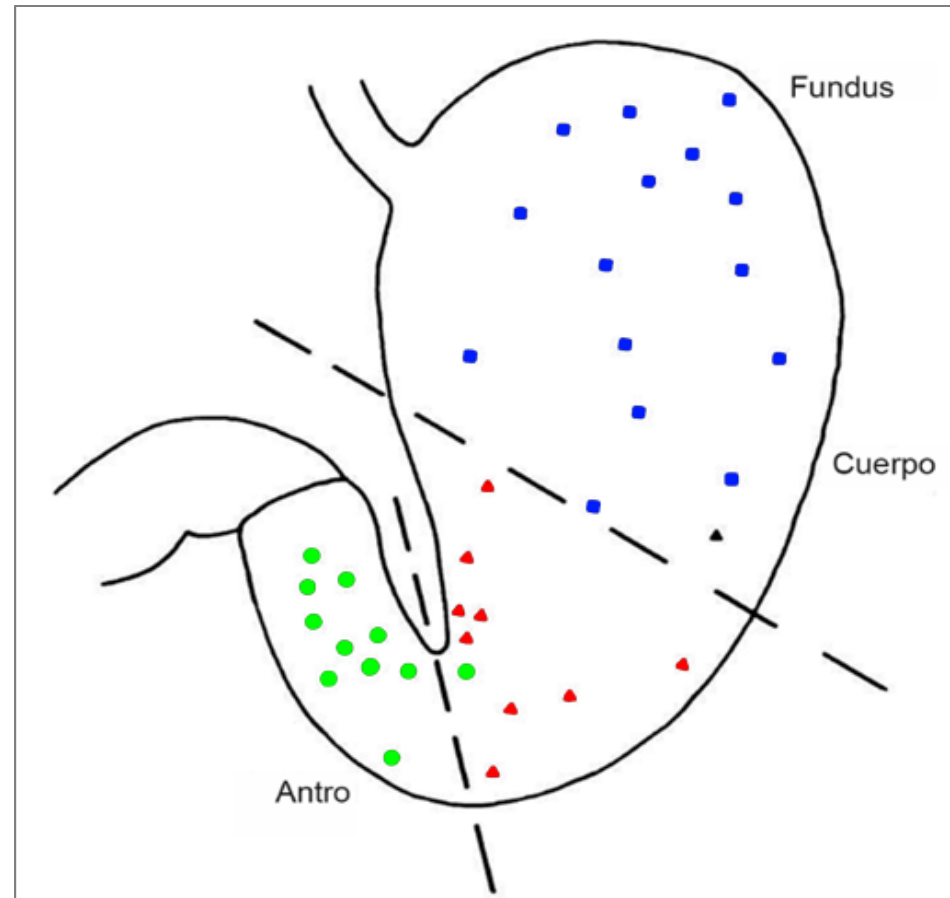
Respuesta de las aferentes vagales gastroesofágicas de ratón a la tensión circular y la caricia de la mucosa con pelos de von Frey calibrados según Page et al. (2002).

DESCARGA VAGAL AFERENTE DE MECANORRECEPTORES EN DIFERENTES REGIONES DEL ESTÓMAGO DEL HURÓN



Andrews et al. (1980) concluyeron que las **propiedades del receptor de tensión** están determinadas por su **ubicación en el estómago**.

Los del **cuerpo** y del **fundus** señalan el grado de distensión y los del **antro** señalan la información relativa a la amplitud, frecuencia y duración de las contracciones antrales.



Los campos receptivos de treinta y seis mecanorreceptores en la pared del estómago.

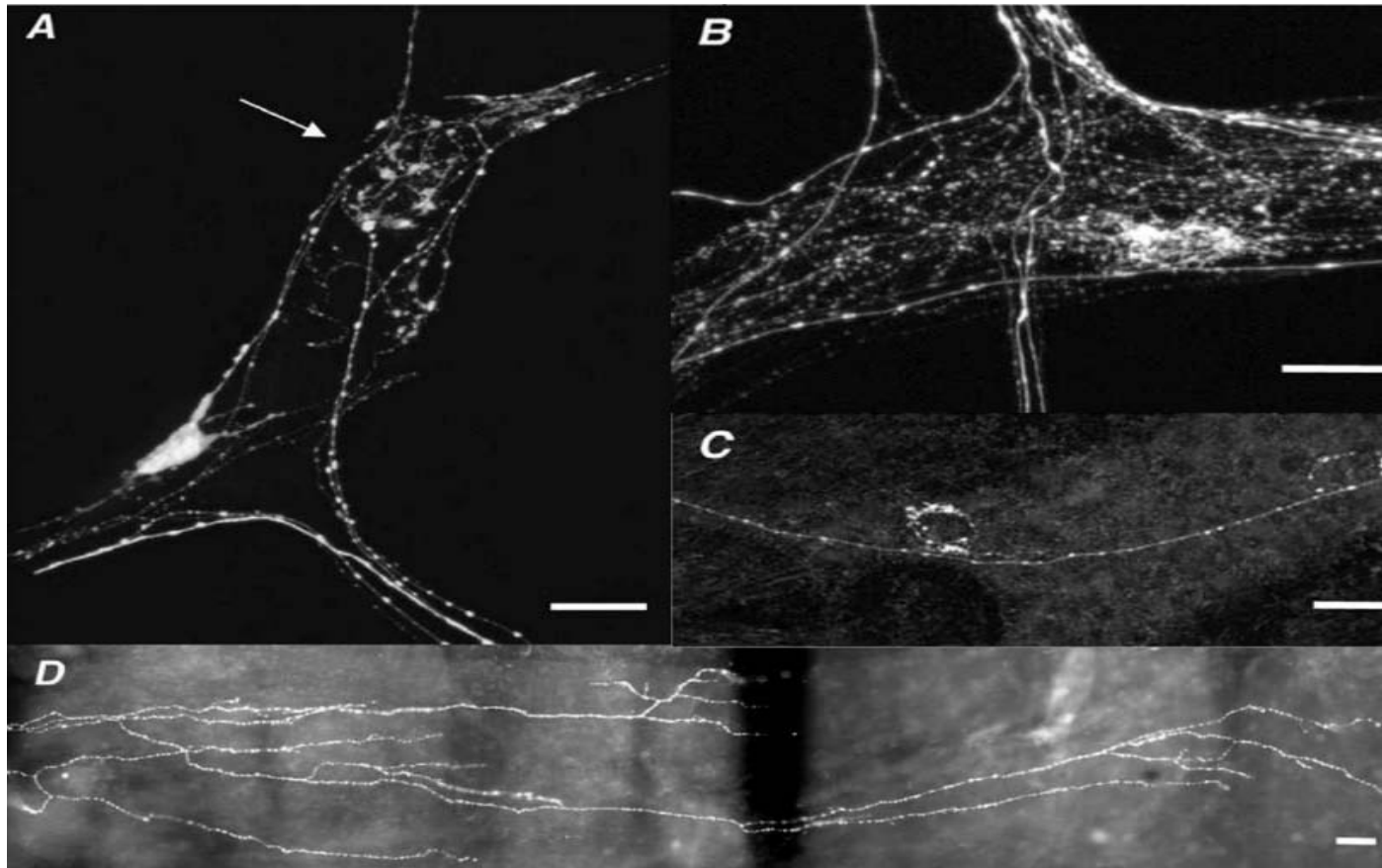
- unidades que responden principalmente a las contracciones gástricas.
- ▲ unidades que responden principalmente a la distensión.
- unidades que responden tanto a la distensión como a las contracciones.

TERMINACIONES LAMINARES INTRAGANGLIONARES, MECANOTRANSDUCCIÓN DE RECEPTORES DE TENSIÓN VAGAL EN EL ESTÓMAGO DE COBAYA

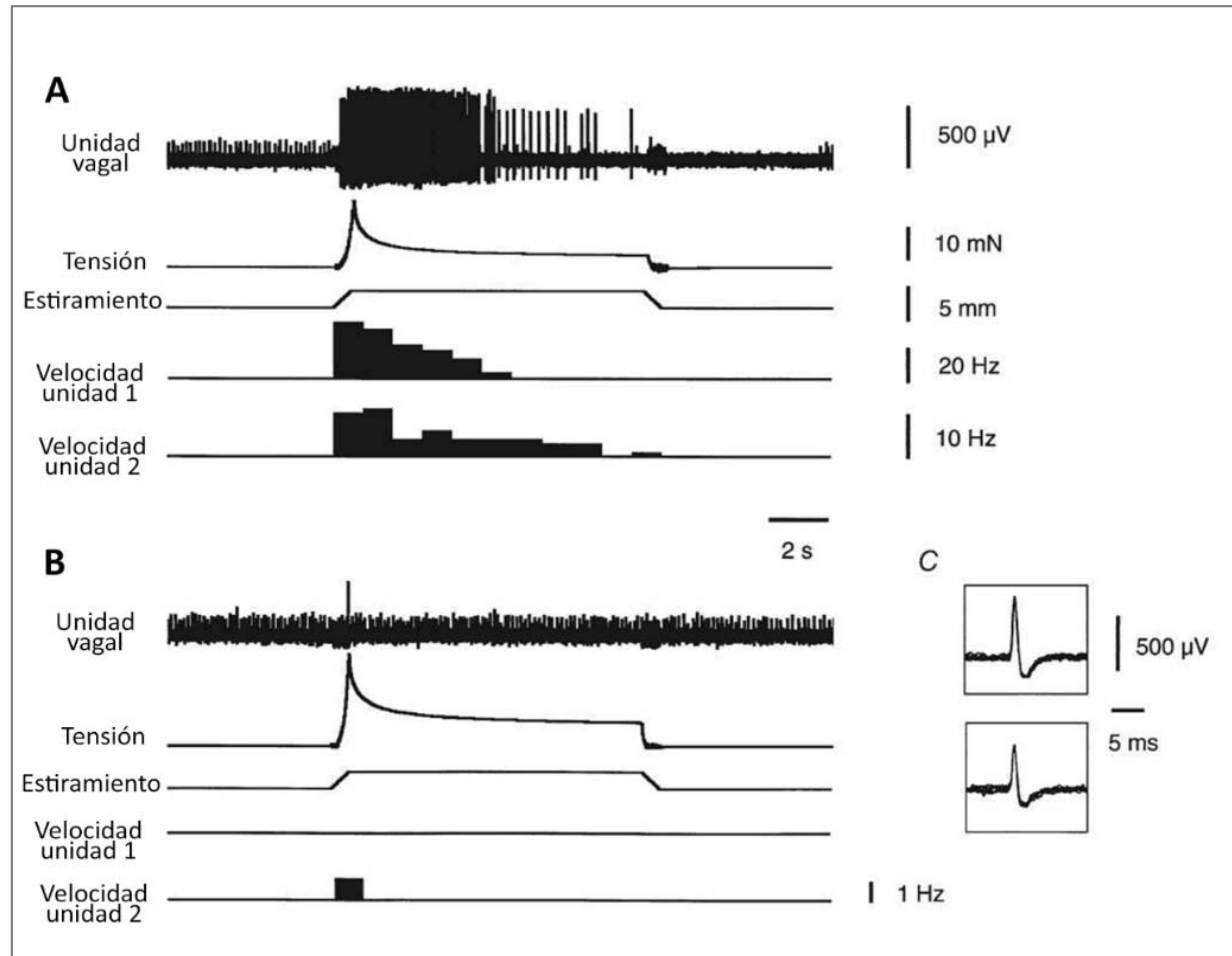


Zagorodnyuk et al. (2001) registraron extracelularmente **fibras vagales aferentes sensibles** a la **distensión de la región del cardias** del estómago de cobaya, luego las llenaron con biotinamida, utilizando una técnica de trazado anterógrado.

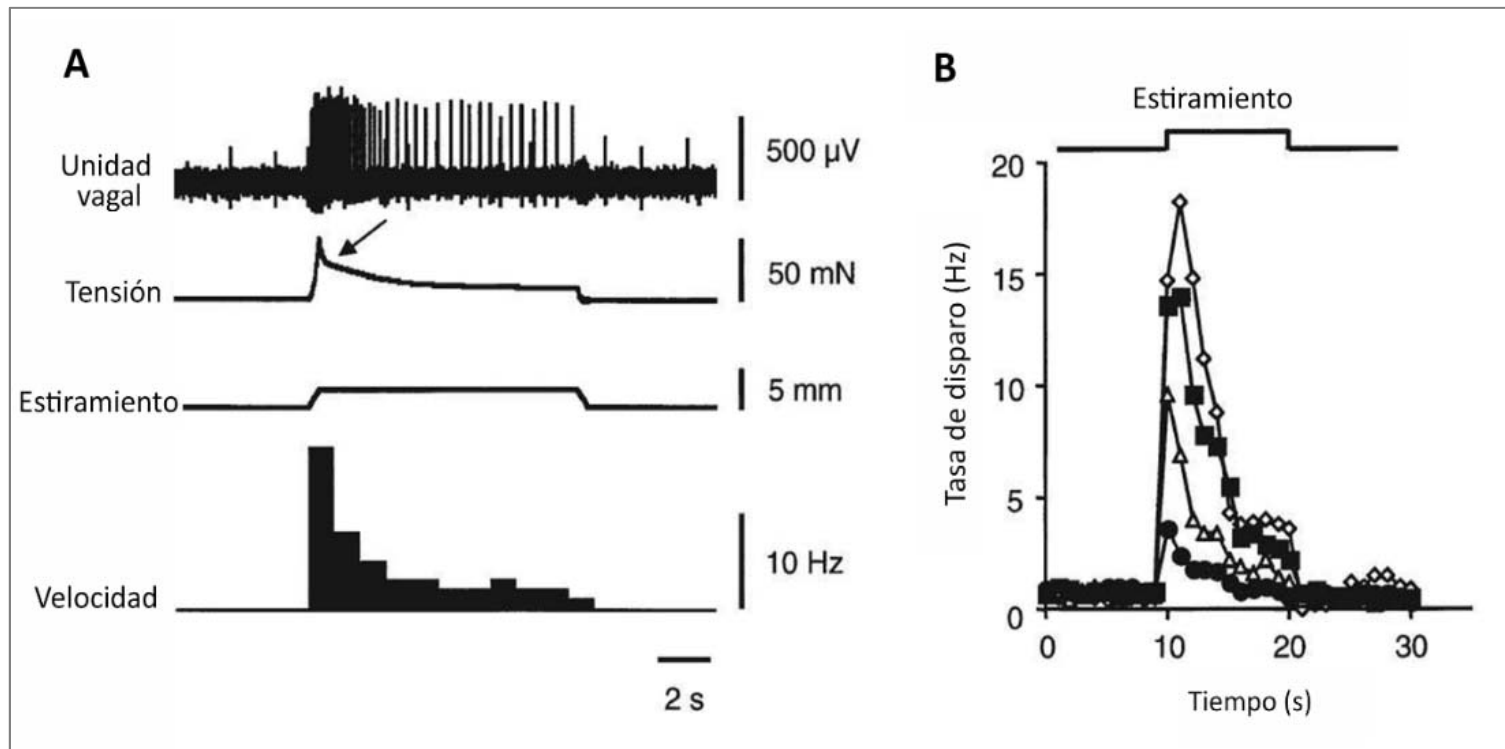
Los resultados de Zagorodnyuk et al. (2001) indican que las terminaciones laminares intraganglionares son los sitios de mecanotransducción de bajo umbral, adaptando lentamente los **receptores de tensión vagal** en la parte superior del estómago de la cobaya.



Estructuras neuronales marcadas por relleno anterógrado con biotinamida aplicada a los troncos del nervio vago fino según Zagorodnyuk et al. (2001).



Efecto del gadolinio sobre la respuesta de las aferencias gástricas y el músculo liso al estiramiento rápido según Zagorodnyuk et al. (2001).



Respuesta típica de las aferencias vagales gástricas y el músculo liso al estiramiento rápido según Zagorodnyuk et al. (2001).

A, Un estiramiento circunferencial (2 mm a 5 mm s^{-1} durante 10 s) provocó una ráfaga de disparos asociada con una contracción del músculo liso (marcada con una flecha), que se adaptaron lentamente a un nivel superior descansando.

B, datos promediados de 11 unidades individuales ($n = 11$, $N = 10$) que muestran respuestas graduadas al estiramiento rápido (5 mm s^{-1} durante 10 s) en diferentes distancias

IDENTIFICACIÓN DE LAS VÍAS DE CONTROL NEURONAL QUE INERVAN LOS TEJIDOS EFECTORES EN EL ESTÓMAGO



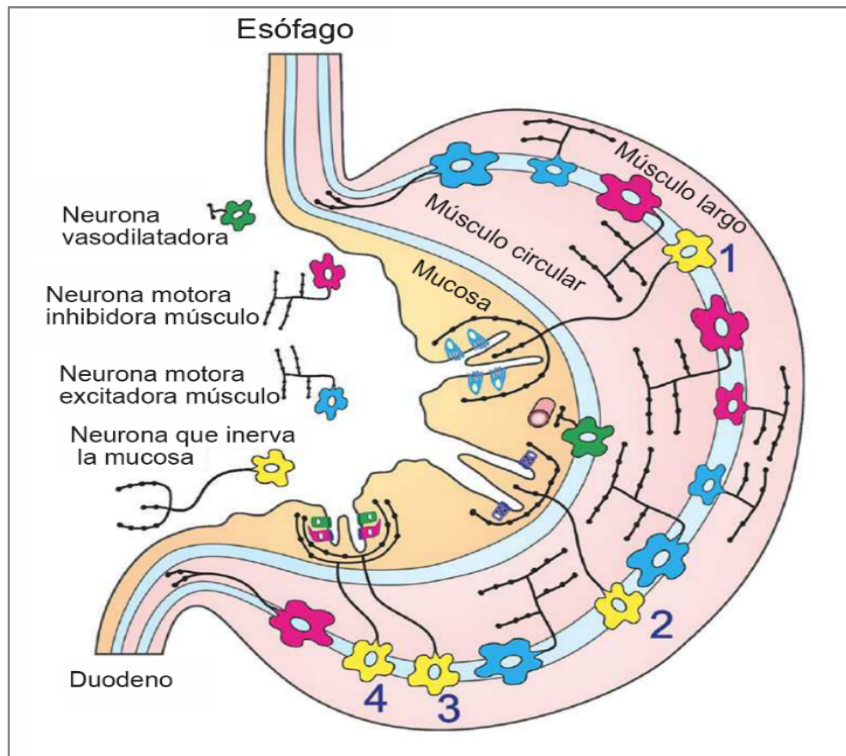
Según Furness et al. (2020), el estómago actúa como un amortiguador entre la ingestión de alimentos y su procesamiento en el intestino delgado. Envía una señal al cerebro para modular la ingesta de alimentos y, a su vez, regula el paso de un líquido rico en nutrientes, que contiene alimentos parcialmente digeridos, hacia el duodeno.

Los principales tipos de neuronas motoras que nacen de los **ganglios entéricos gástricos** son los siguientes: neuronas motoras musculares excitadoras e inhibidoras inmuno-histoquímicamente distinguibles; cuatro tipos de neuronas que inervan los efectores de la mucosa (células parietales, células principales, células de gastrina y células de somatostatina); y **neuronas vasodilatadoras**.



Las **neuronas eferentes simpáticas** inervan las arterias intramurales, los ganglios mientéricos y el **músculo gástrico**.

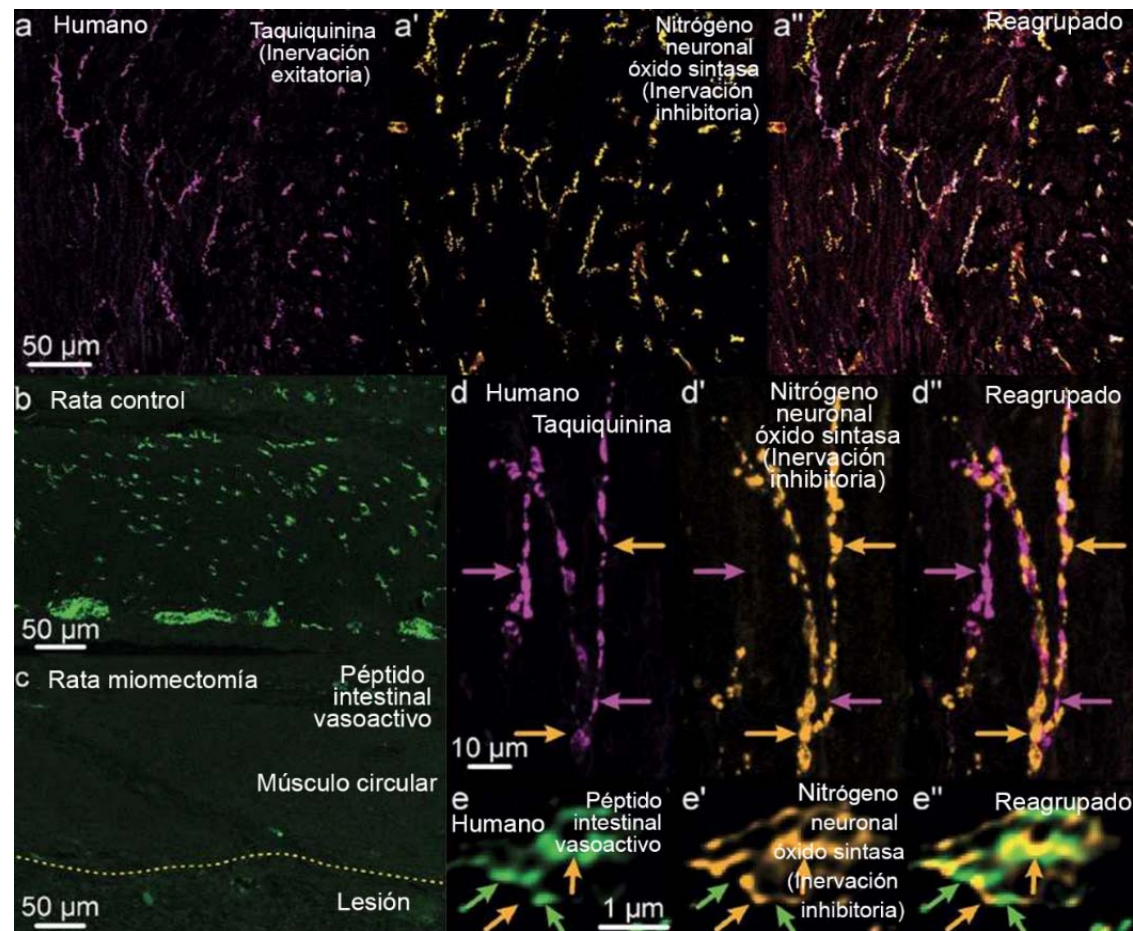
Las **neuronas eferentes vagales** con cuerpos celulares en el tronco cerebral no inervan directamente los tejidos efectores gástricos; son neuronas preentéricas que inervan cada tipo de neurona motora entérica gástrica.



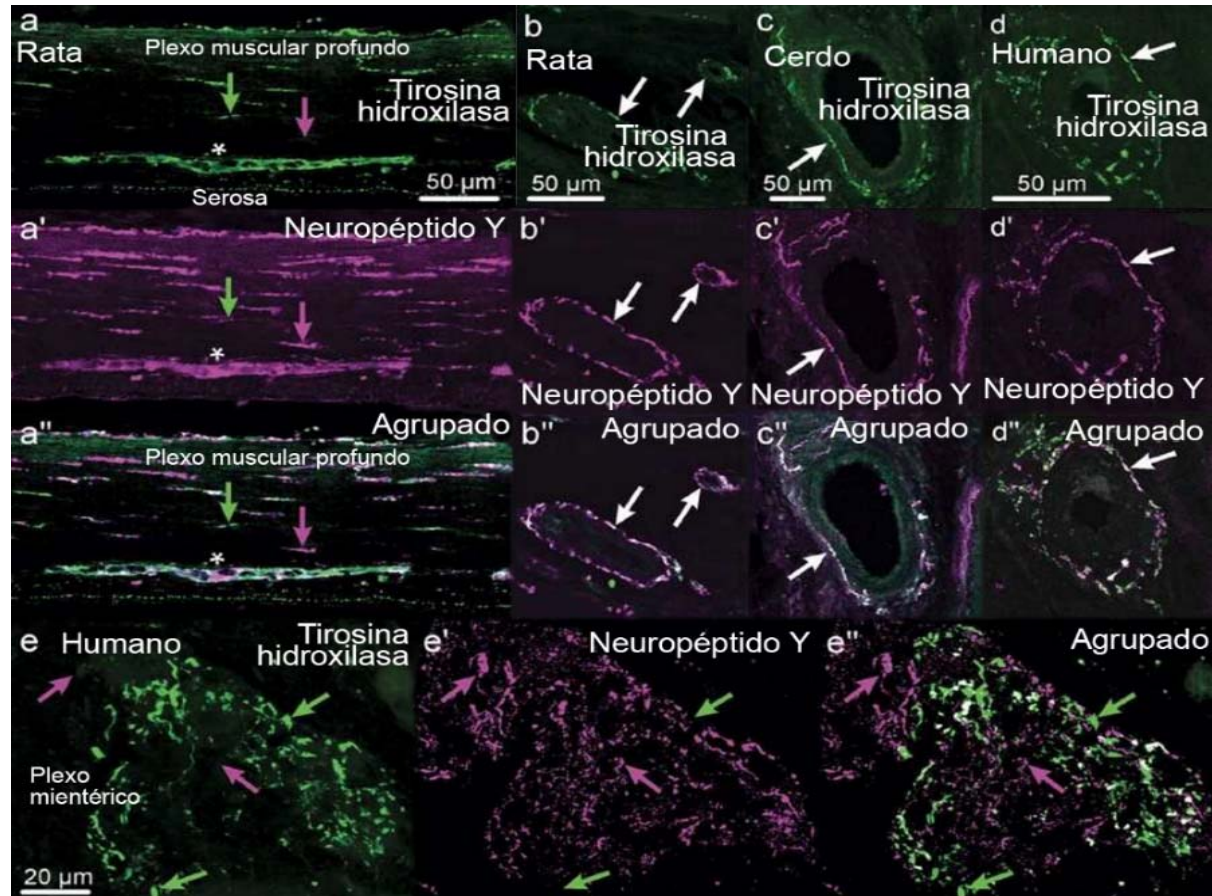
Las neuronas motoras intrínsecas del estómago según Furness et al. (2020).

Las capas musculares son suministradas por neuronas excitadoras que liberan acetilcolina (ACh) y taquiquininas y neuronas inhibitoras entéricas, para las cuales el óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) son co-transmisores.

- 1) neuronas excitadoras de las células parietales para las que la acetilcolina es el transmisor principal;
- 2) neuronas excitadoras de las células principales que utilizan GRP para estimular la liberación de pepsinógeno;
- 3) neuronas excitadoras de las células entero-endocrinas (EEC) productoras de gastrina en el antro, cuyo transmisor principal es el péptido liberador de gastrina;
- 4) neuronas inhibitoras de la somatostatina que liberan células entero-endocrinas en el antro.



Inervación muscular estómago según Furness et al. (2020). (a, a', a'') El músculo gástrico en todas las especies (mostrado aquí para humanos) es abastecido por fibras colinérgicas excitatorias, para las cuales la inmunorreactividad de taquinina es un buen marcador (a) y fibras nitrérgicas inhibitoras, reveladas por inmunorreactividad para el nitrógeno neuronal óxido sintasa (nNOS, a') o péptido intestinal vasoactivo (VIP).



Inervación simpática del estómago según Furness et al. (2020).

Los axones simpáticos, revelados aquí por la inmunorreactividad para la tirosina hidroxilasa, irrigan el músculo (notablemente el músculo circular), los ganglios mientéricos y las arterias dentro de la pared gástrica. Hay muy pocas fibras simpáticas que inervan la mucosa. (a, a', a'') El plexo mientérico y el músculo circular de la rata están inervados por fibras simpáticas (flechas verdes) que no son inmunorreactivas para el neuropéptido Y (NPY; flechas magenta). El asterisco indica una célula nerviosa con inmunorreactividad neuropéptido Y.

EXCITACIÓN REFLEJA DE LA MOTILIDAD ANTRAL INDUCIDA POR DISTENSIÓN GÁSTRICA EN EL HURÓN



Según Andrews et al. (1980), la **activación refleja de la motilidad antral** por **aferencias localizadas en el cuerpo del estómago** puede jugar un papel en la regulación del vaciamiento gástrico y sirve para explicar las observaciones de que la tasa de vaciamiento está determinada por el volumen de una comida y el cambio asociado en presión intragástrica.

INERVACIÓN POR FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS DEL ESÓFAGO



El **esófago** está dualmente inervado por **fibras aferentes vágales (parasimpáticas)** y **espinales (simpáticas)**. La mayoría de estas neuronas son células pseudo-unipolares, con sus cuerpos celulares ubicados en los ganglios yugular y nudoso (aferencias para-vágales) o en los ganglios de la raíz dorsal torácica y cervical (aferencias espinales).

- La parte cervical superior del esófago está inervada predominantemente por **nervios laríngeos recurrentes**.
- El tercio medio del esófago está inervado por los **nervios vago y laríngeo superior**.
- El esófago torácico inferior, el esófago abdominal y el esfínter esofágico inferior (EEI) están inervados por **aferencias vágales** (Clerc & Mei, 1983; Hudson & Cummings, 1991; Khurana & Petras, 1991; Fryscak et al., 1984).



La mayoría de estas neuronas se proyectan de forma centralizada hacia el **núcleo del tracto solitario** en el tallo cerebral.

La **inervación aferente espinal del esófago** se extiende desde el segmento cervical (C1) hasta el lumbar superior (L2) de la médula espinal (Khurana y Petras, 1991; Clerc, 1983; Collman et al., 1992).

Un estudio de etiquetado de peroxidasa de rábano picante (HRP) indicó dos campos de inervación máximos para las **cervicales (C2-C6 y T2-T4)** y **torácicas (T2-T4)** partes del esófago (Khurana & Petras, 1991).

Las **fibras espinales aferentes del esfínter inferior del esófago** se extienden desde **T12-L2**, con una distribución máxima en **T8-T12** (Clerc, 1983).

EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE C-FOS EN EL NÚCLEO DEL TRACTO SOLITARIO Y LA MÉDULA ESPINAL TRAS DISTENSIÓN GÁSTRICA NOCIVOSA EN LA RATA



Traub et al. (1996), concluye que la entrada visceral nociva a través de **aferencias vágales parasimpáticas** y, en menor medida, **aferencias simpáticas y del tracto espino-solitario**, contribuyen al c-Fos* inducido por la **distensión gástrica** en el núcleo del tracto solitario.

La inducción de c-Fos en el núcleo del tracto solitario es significativamente mayor que en los segmentos víscero-tópicos de la médula espinal, que se encuentra parcialmente bajo **inhibición tónica descendente**, pero no está sujeta a **modulación por aferencias gástricas vágales**.

* c-Fos es una proteína codificada en humanos por el gen fos; es un proto-oncogén celular perteneciente a la familia de factores de transcripción de genes de expresión rápida. .



Las **presiones de distensión** producidas por la distensión gástrica nociva son mucho mayores que las producidas durante la alimentación, lo que sugiere que la inducción de c-Fos en el **núcleo del tracto solitario** durante la distensión nociva no se asocia con mecanismos fisiológicos de alimentación y saciedad.

La gran inducción de c-Fos mediada por el **nervio vago** en el núcleo del **tracto solitario** después de la distensión gástrica sugiere que las **aferencias parasimpáticas** contribuyen al **procesamiento de estímulos viscerales nocivos**, quizás contribuyendo al componente afectivo-emocional del dolor visceral.

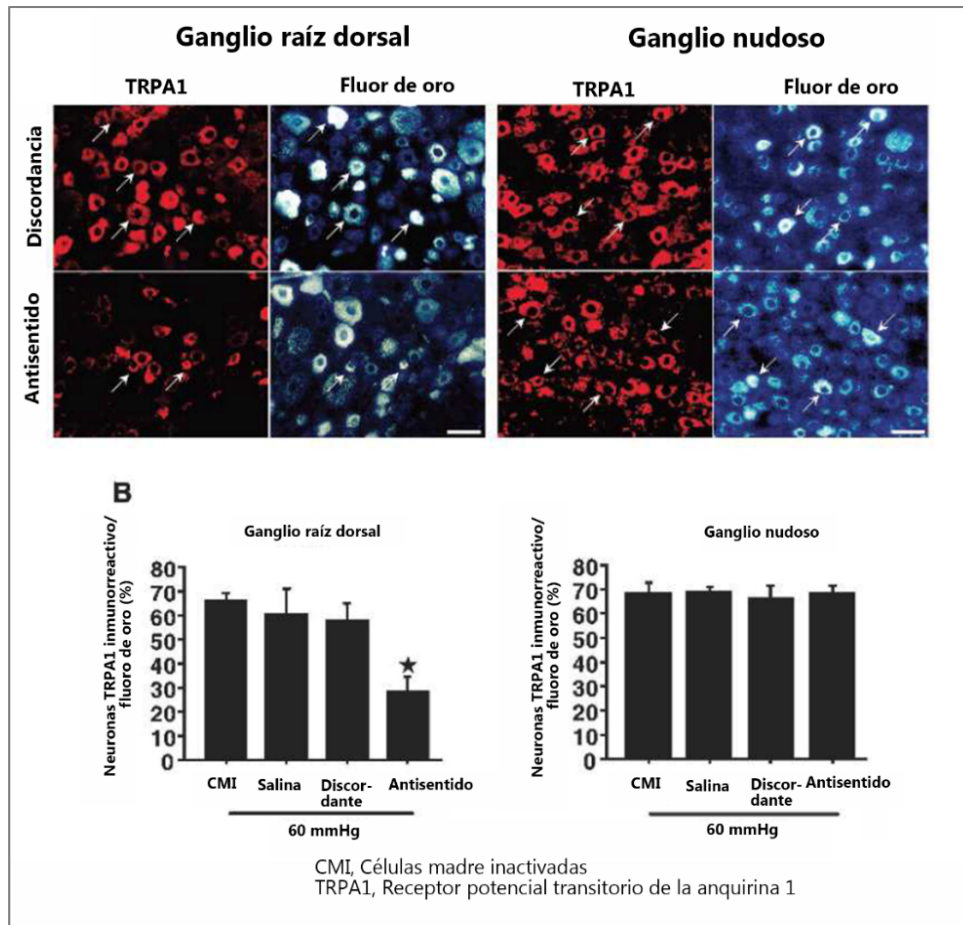
EL POTENCIAL TRANSITORIO DEL RECEPTOR A1 MEDIA EL DOLOR VISCERAL INDUCIDO POR LA DISTENSIÓN GÁSTRICA EN RATAS



Kondo et al. (2009), investigaron la expresión del potencial transitorio del receptor A1 en **aferencias sensoriales primarias** y su participación en la **hipersensibilidad visceral** en ratas.

Según Kondo et al. (2009), la activación del potencial receptor transitorio A1 en las **neuronas del ganglio de la raíz dorsal por distensión gástrica nociva** puede estar involucrada en el dolor visceral agudo.

Los hallazgos apuntan al bloqueo potencial del receptor transitorio A1 en aferencias primarias como una nueva diana terapéutica para la **reducción de la hipersensibilidad visceral**.



Confirmación de un bloqueo selectivo de la expresión del potencial transitorio del receptor A1 (TRPA1) en el ganglio de la raíz dorsal, pero no en el ganglio nodoso según Kondo et al. (2009).

AS, antisentido; ganglio de la raíz dorsal, ganglio de la raíz dorsal; FG, oro flúor; IR, inmunorreactivo; MM, desajuste; NG, ganglio nudoso; ODN, oligodeoxinucleótido; TRP, potencial receptor transitorio.

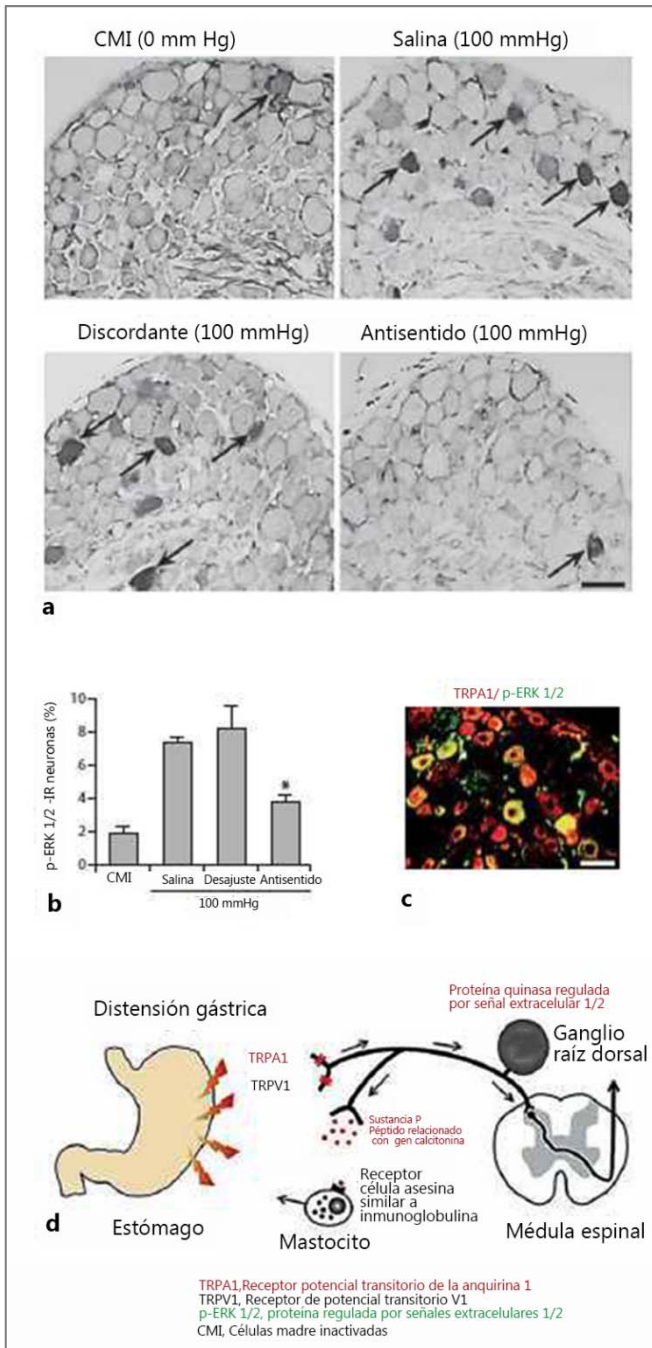
PAPEL DEL POTENCIAL RECEPTOR TRANSITORIO A1 EN LA NOCICEPCIÓN GÁSTRICA



Según Kondo et al. (2010), las fibras aferentes que inervan el **tracto gastrointestinal** tienen un papel importante en las sensaciones evocadas conscientemente, incluido el dolor.

El potencial **receptor transitorio (TRP) A1**, un miembro de la familia de **canales catiónicos** del potencial receptor transitorio se expresó en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y del ganglio nodoso que inervan el estómago y en las fibras nerviosas de la pared gástrica.

Sus datos indican que la **sustancia P** y el **péptido relacionado con el gen de la calcitonina** también pueden ser liberados por la activación transitoria del potencial del receptor A1 en neuronas aferentes primarias para provocar **inflamación neurogénica** y promover la **hiperalgesia visceral**.



Activación de quinasa 1 y 2 (ERK1/2) regulada por señales extracelulares en neuronas que contienen el potencial transitorio del receptor A1 (TRPA1) por estimulación mecánica nociva del estómago según Kondo et al. (2010).

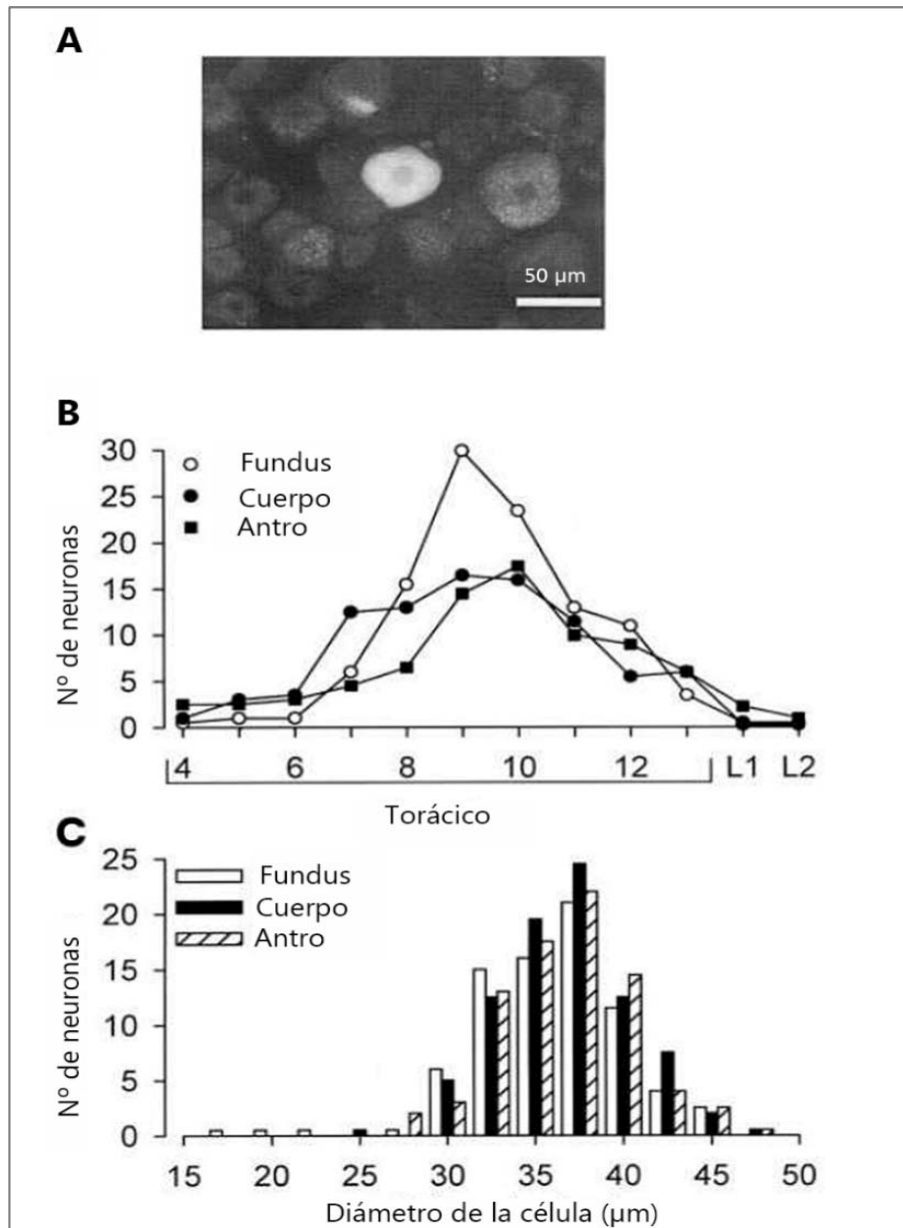
AS = Antisentido; CGRP = péptido relacionado con el gen de calcitonina; ganglio de la raíz dorsal = ganglio de la raíz dorsal; ERK = proteína quinasa regulada por señales extracelulares; GD = distensión gástrica; IR = inmunorreactivo; MM = desajuste; ODN = oligodeoxinucleótido; SP = sustancia P; TRP = potencial receptor transitorio.

CARACTERIZACIÓN DE LAS FIBRAS AFERENTES DEL NERVIOS ESPLÁCNICO MECANOSENSIBLE QUE INERVAN EL ESTÓMAGO DE LA RATA



Los resultados del estudio de Ozaki & Gebhart (2001), revelan la presencia de **fibras mecanosensibles** de bajo y alto umbral en la **inervación esplácnica del estómago**.

Estas fibras tienen la **capacidad de sensibilizar** y probablemente contribuyan al dolor y en las sensaciones alteradas que pueden venir del estómago.



A: microfotografía de una célula marcada retrógradamente que contiene fluoro de oro y un nucleolo visible en los ganglios de la raíz dorsal de T9 según Ozaki & Gebhart (2001).

B: distribución segmentaria (bilateral) de fibras aferentes primarias marcadas con fluoro de oro, de neuronas que inervan el fundus, el cuerpo y el antro pilórico.

C: distribución del tamaño de las neuronas marcadas con fluoro de oro en los ganglios de la raíz dorsal que inervan el fundus, el cuerpo y el antro pilórico del estómago.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS RECEPTORES SENSORIALES ESOFÁGICOS



Según Sengupta (2000), un **trastorno funcional**, como el dolor torácico no cardíaco, está asociado **con hipersensibilidad de las aferencias primarias** que inervan el esófago y/o **sensibilización de las células de la asta dorsal espinal** que reciben información del órgano.

El **esófago** está inervado dualmente por los **nervios vago y espinales**. La mayoría de las aferencias sensoriales en las vías vagales y espinales son células pseudo-unipolares, con sus cuerpos celulares (soma) ubicados en los ganglios de la raíz dorsal y nodosos, respectivamente.



Estas fibras aferentes inervan la serosa (adventicia), los **músculos longitudinales y circulares** y la mucosa del esófago.

Las **fibras aferentes** que inervan los músculos **son sensibles a la distensión intraluminal**. En el vago, estas aferentes exhiben un umbral de respuesta bajo, mientras que las aferencias espinales, incluidas las aferencias del nervio esplácnico, tienen umbrales de respuesta bajos o altos.

Además, estas aferencias son quimio-sensibles. Las aferencias vágales y espinales también inervan la mucosa del esófago.

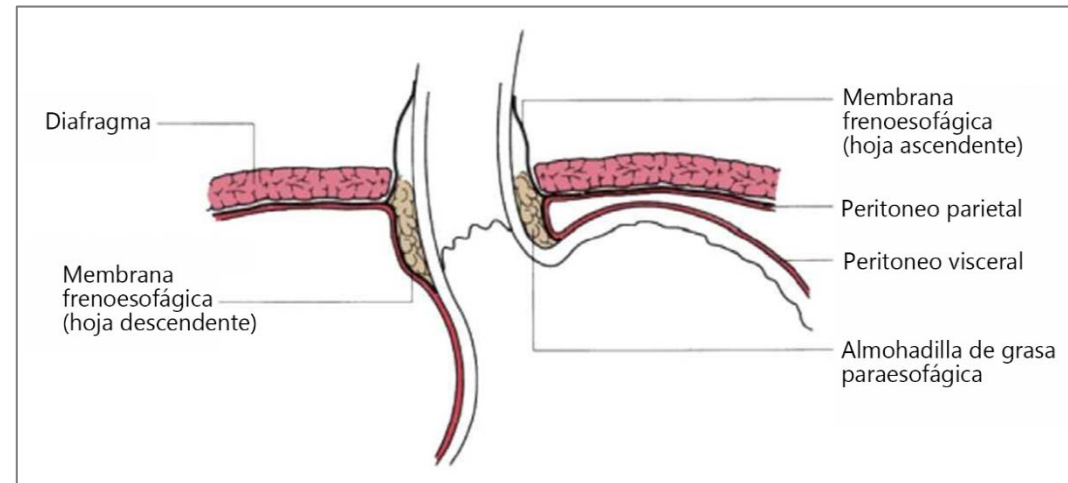
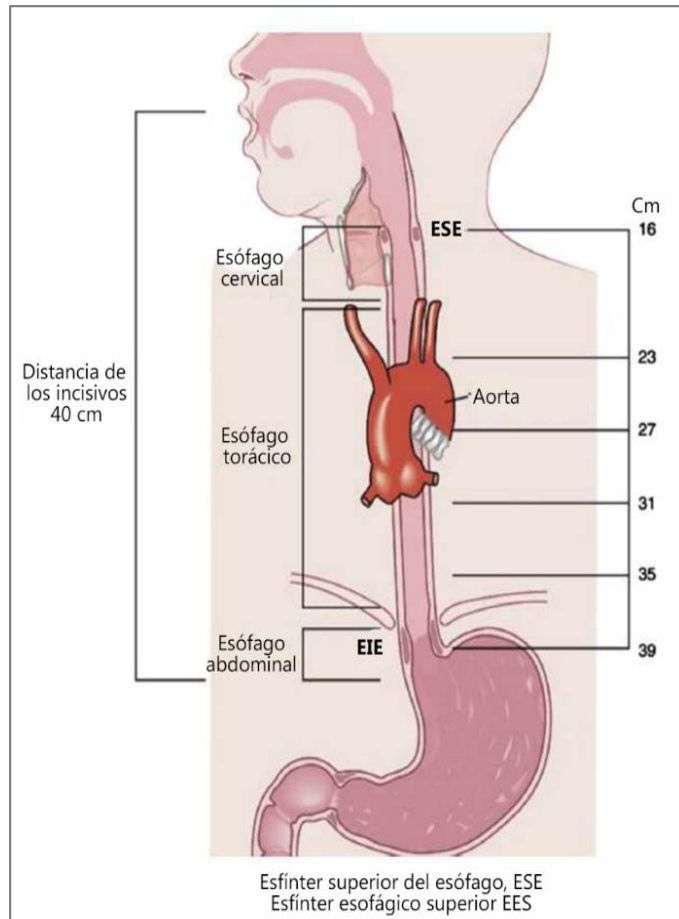
HERNIA DE HIATO COMO CAUSA DE DOLOR ABDOMINAL INDUCIDO POR FUERZAS DE GRAVEDAD



Según Hughey et al. (2016), las **hernias de hiato en deslizamiento** son comunes y afectan aproximadamente del 10% al 80% de la población general.

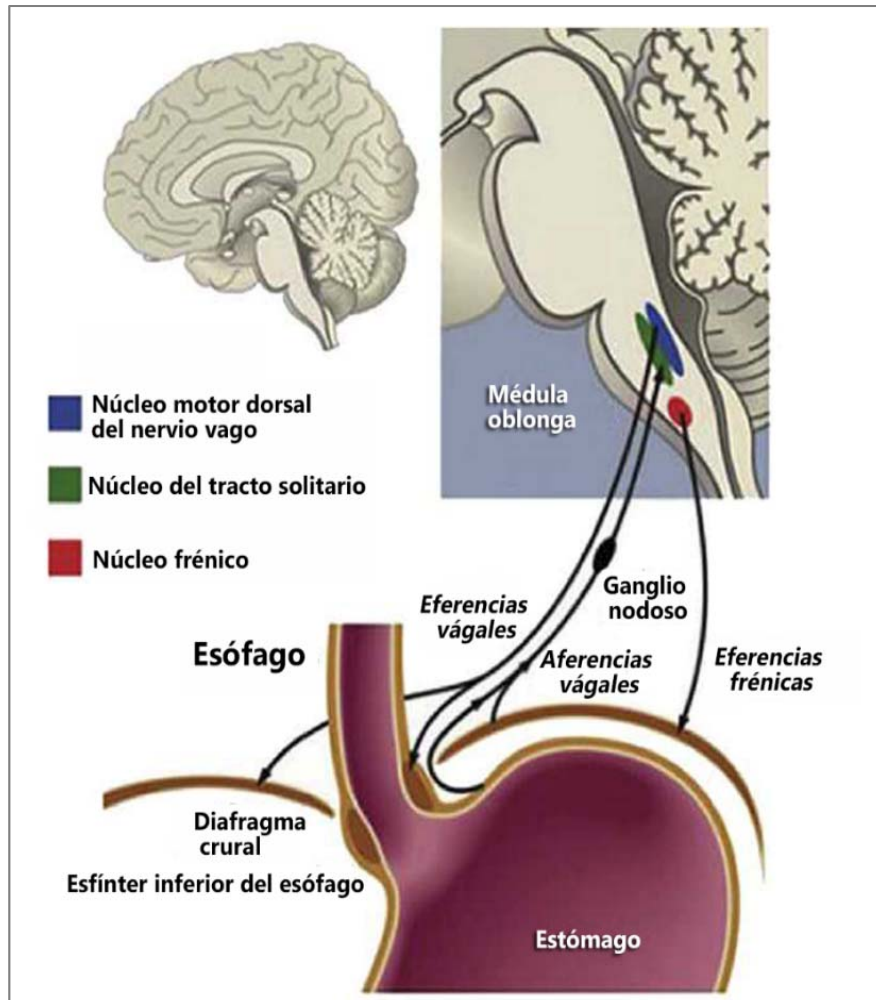
La afección generalmente se presenta con síntomas de tipo **reflujo** y se diagnostica con imágenes o endoscopia.

FISIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

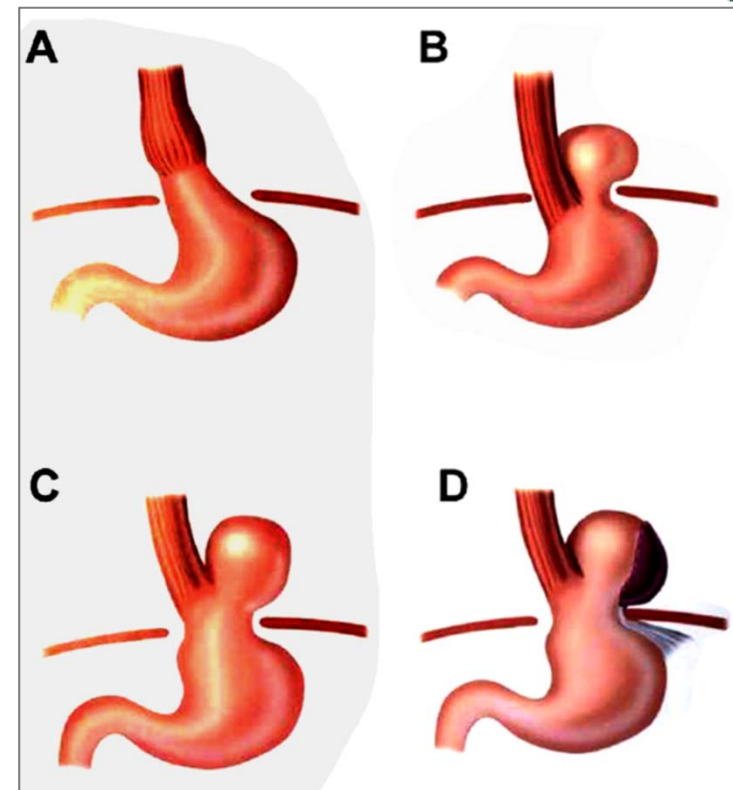


Fijaciones de la membrana freno-esofágica según Mikami & Murayama (2015).

Vista esquemática del esófago. El esófago está aproximadamente a 40 cm desde los incisivos hasta la parte inferior del esfínter esofágico inferior (EIE) según Mikami & Murayama (2015). ESE, esfínter esofágico superior



Vía neural implicada en relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior según Mikami & Murayama (2015).



Tipos de hernias de hiato según Mikami & Murayama (2015).

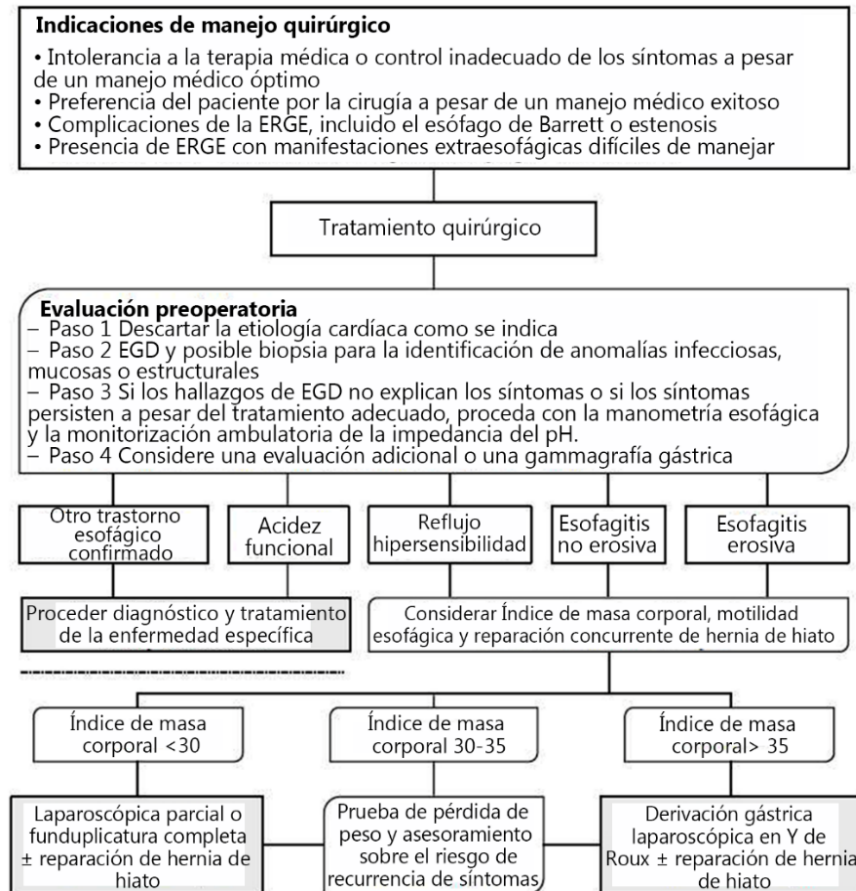
(A) Tipo I (hernia hiatal deslizante).

(B) tipo II (hernia para-esofágica).

(C) tipo III (tipo mixto)..

(D) tipo IV (complejo con otros órganos en la hernia).

NUEVOS ENFOQUES PARA LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO



Según Kethman & Hawn (2017), la enfermedad por **reflujo gastroesofágico (RGE)** es el trastorno gastrointestinal más común del esófago. Es un trastorno crónico y progresivo que se presenta más típicamente con **pirosis** y **regurgitación** y, de manera atípica, con **dolor torácico**, **disfagia**, tos crónica, globo o dolor de garganta.

Diagrama de manejo diagnóstico y quirúrgico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico según Kethman & Hawn (2017).

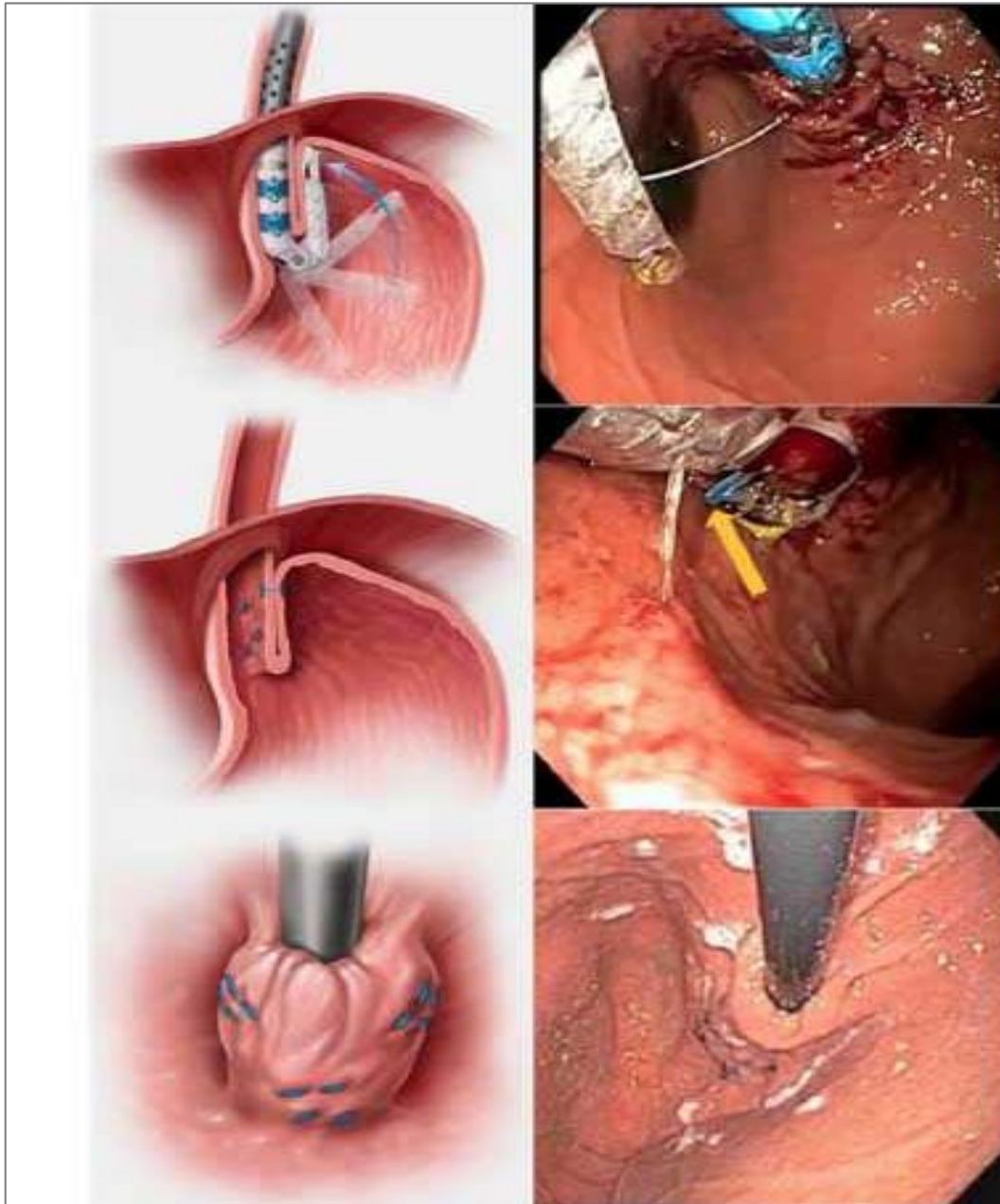


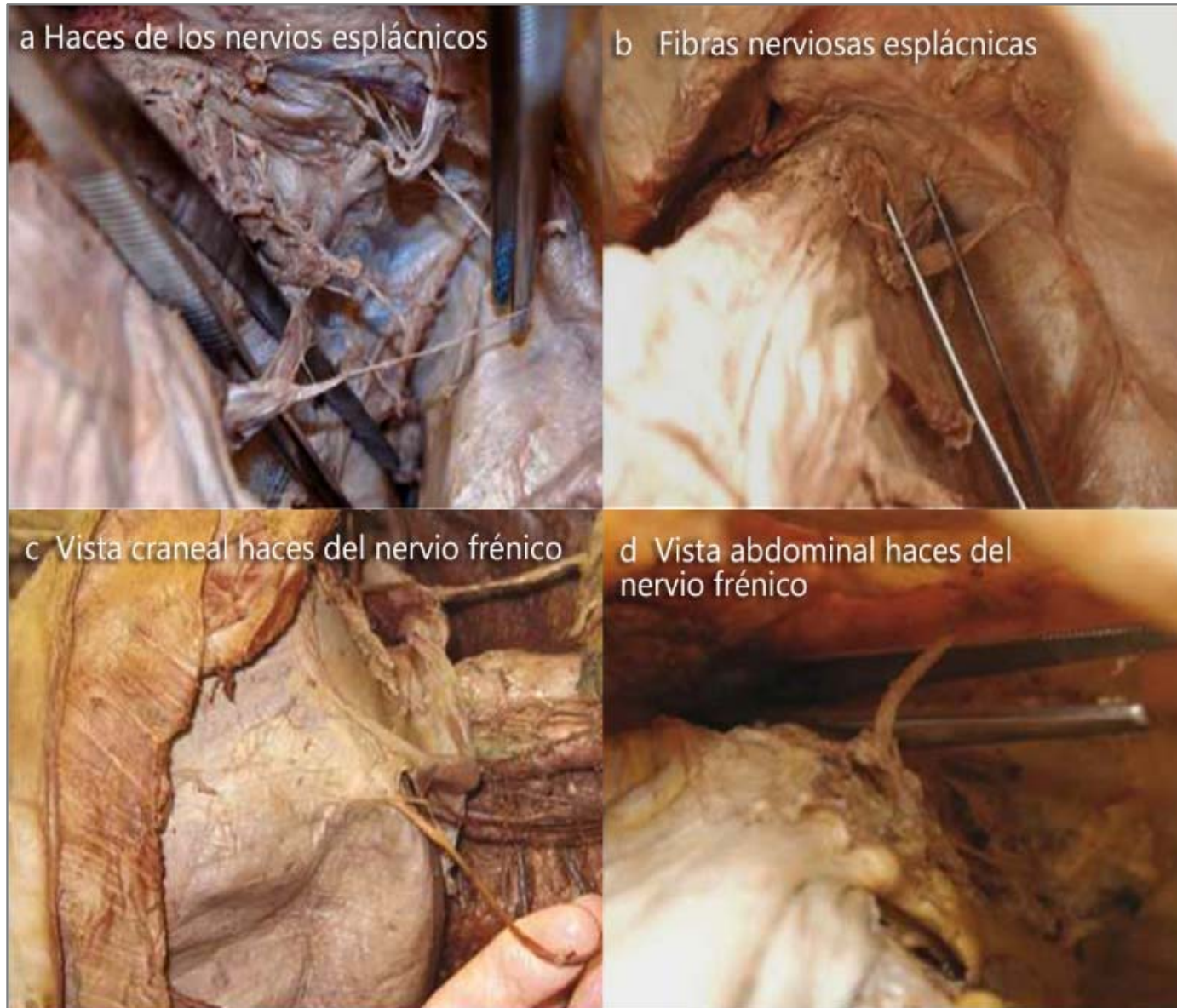
Ilustración esquemática y anatómica de una funduplicatura transoral realizada con el Esophyx[®] device según Kethman & Hawn (2017).

FUNDUPLICATURA LAPAROSCÓPICA Y NUEVOS ASPECTOS DE LA ANATOMÍA NEURAL EN LA UNIÓN ESÓFAGO-GÁSTRICA

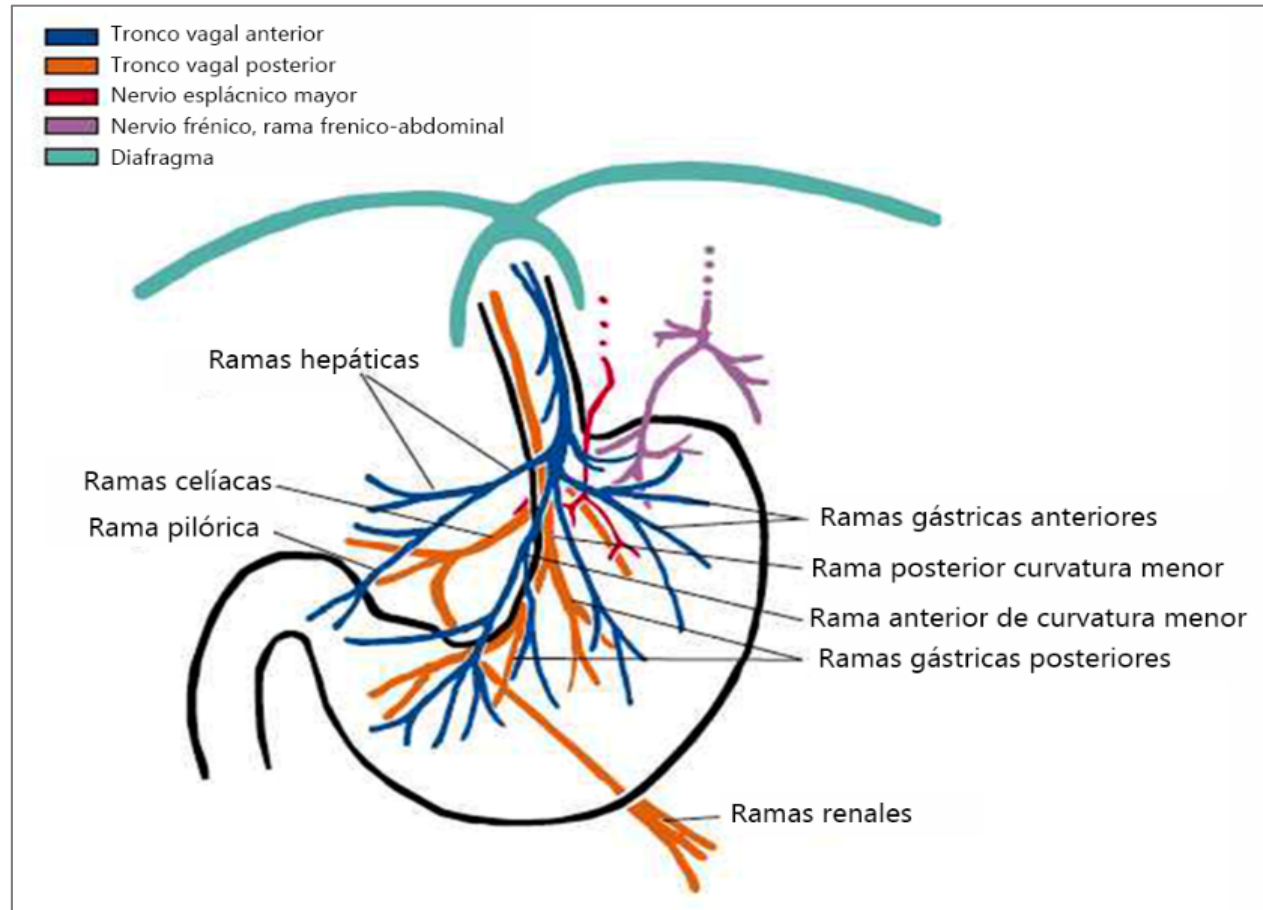


Gehwolf et al. (2020), estudiaron como obtener una longitud esofágica intraabdominal libre de tensión, suficiente para la creación de una **barrera antirreflujo eficaz**. Después de observar pequeñas ramas nerviosas en la funduplicatura laparoscópica, penetrando el **pilar izquierdo del diafragma**, lateral al hiato y aparentemente caminando hacia el estómago, se realizó un estudio anatómico de cadáver para identificar el origen y el órgano diana de estos nervios.

Gehwolf et al. (2020) han identificado nervios que penetran en el pilar izquierdo de origen esplácnico o frénico. Su función sigue sin estar clara y su relación con los síntomas posteriores a la funduplicatura aún no se ha determinado.



Sitio de penetración y recorrido de los haces de nervios frénico y esplácnico según Gehwolf et al. (2020).



Representación gráfica de las ramas del nervio vago a lo largo del estómago Gehwolf et al. (2020).

Hay poca evidencia que respalde una función específica de las fibras del nervio frénico, aunque un solo estudio japonés (Nakayama & Mori, 1968) encontró que **la estimulación del nervio frénico en perros mejora las contracciones gástricas.**



ESTÓMAGO Y TERAPIA MANUAL

AUMENTO DE LA PRESIÓN DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR DESPUÉS DE UNA INTERVENCIÓN OSTEOPÁTICA EN EL DIAFRAGMA EN PACIENTES CON REFLUJO GASTROESOFÁGICO.



El objetivo del estudio de da Silva et al. (2013) era comparar los valores de las presiones en el examen manométrico esofágico del esfínter esofágico inferior, antes y justo después del tratamiento osteopático del músculo diafragma.

Según da Silva et al. (2013), la técnica manipulativa osteopática produjo un aumento positivo de presión en la región del esfínter esofágico inferior.



Análisis estadística	PRM - pre		PRM - post		PEM - pre		PEM - post	
	Grupo osteopatía	Grupo placebo	Grupo osteopatía	Grupo placebo	Grupo osteopatía	Grupo placebo	Grupo osteopatía	Grupo placebo
Media	20.04	25.74	21.87	22.14	12.03	16.88	14.57	15.51
Desviación estándar	8.07	15.29	9.70	18.25	5.76	12.90	8.13	18.03
Kolmogorov-Smirnov Z	0.622	0.913	0.655	0.927	0.831	0.923	0.860	1.188
Valor de P	0.834	0.376	0.784	0.357	0.495	0.362	0.451	0.119

Variabes de la presión del esfínter esofágico inferior: en el punto de máxima presión respiratoria media (ARP) y presión espiratoria máxima (MEP), preintervención y postintervención según da Silva et al., 2013).



Variables		Grupo placebo (n = 16)		Grupo osteopatía (n = 22)	
PRM (mmHg)	Pre-post	14,02 %	↙	9,18 %	↗
PEM (mmHg)	Pre-post	8,06 %	↙	21,03 %	↗

Diferencia entre los valores de presión respiratoria media (PRM) y presión espiratoria máxima (PEM) postintervención con relación a los valores preintervención en los grupos placebo y osteopatía (%) según da Silva et al., (2013).

TRATAMIENTO OSTEOPÁTICO MANIPULATIVO EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON ATRESIA ESOFÁGICA Y FÍSTULA TRAQUEOESOFÁGICA



El estudio de Barni et al. (2019) tiene como objetivo evaluar la eficacia del OMT en los síntomas de disfagia y riesgo de aspiración, en un lactante de 40 días con diagnóstico de atresia esofágica y fístula traqueo-esofágica.

En osteopatía, se pueden reclutar millones de unidades motoras, estimular receptores intersticiales y las terminaciones nerviosas, y terminaciones de Ruffini, lo que podría afectar al sistema nervioso autónomo, al disminuir el tono simpático, cambiar la vasodilatación local y **cambiar la tensión previa fascial**, regulada por las células del músculo liso que rodean la fascia.



Además, gracias a algunos estudios in vitro, es posible plantear la hipótesis de que la OMT podría influir en el soporte de los tejidos tratados quirúrgicamente mediante procedimientos toracoscópicos.

Visto la importancia de la **fibrogénesis en el proceso de cicatrización de heridas**, se sugirió que la **liberación fascial** producía un efecto sobre la remodelación de la morfología y fisiología de los fibroblastos.

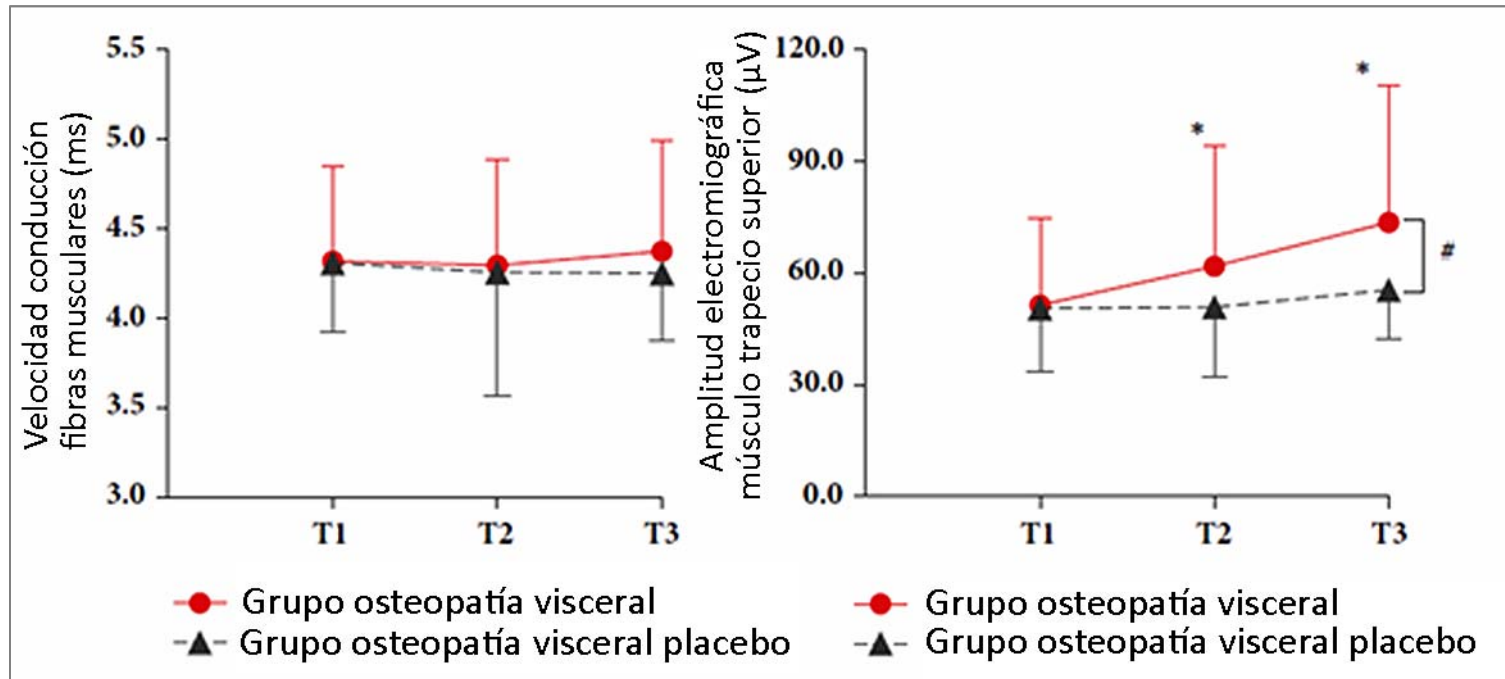
Según Barni et al. (2019), la liberación fascial y la movilización del hueso hioides podrían haber mejorado el deslizamiento de la fascia cervical y la movilidad de las costillas, apoyando biomecánicamente la dinámica respiratoria diafragmática y la columna cervical, resolviendo así la disfunción somática cervical.

EFECTO DE LA OSTEOPATIA VISCERAL SOBRE EL DOLOR, EL RANGO DE MOVIMIENTO CERVICAL Y ACTIVIDAD DEL MÚSCULO TRAPECIO SUPERIOR EN PACIENTES CON CERVICALGIA CRÓNICA NO ESPECÍFICA Y DISPEPSIA FUNCIONAL (ECAC)



Silva et al. (2018) realizaron un estudio aleatorizado controlado con placebo utilizando la **manipulación visceral** con placebo como control para evaluar el efecto de la manipulación visceral osteopática del estómago y del hígado sobre el dolor, la movilidad cervical y la actividad electromiográfica del músculo trapecio superior en individuos con dolor neuropático cervical y **dispepsia funcional**.

El estudio de Silva et al. (2018), demostró que una sola sesión de movilización visceral para el estómago y el hígado reduce el dolor cervical y aumenta de la señal EMG del músculo trapecio superior, inmediatamente y 7 días después del tratamiento, en pacientes con dispepsia funcional y dolor de cuello inespecífico.



Desviación media y estándar de la velocidad de conducción de las fibras musculares y amplitud electromiográfica del músculo trapecio superior registrado pretratamiento (T1), postratamiento inmediato (T2), y 7 días después del tratamiento (T3) con el grupo de manipulación visceral osteopática o grupo de manipulación visceral placebo. Los datos se obtuvieron con el 30% de la contracción por la elevación del hombro (Silva et al., 2018).

* Diferencia significativa con relación a T1. # Diferencia significativa entre grupos.

ORIGEN VISCERAL: FUENTE SUBESTIMADA DE DOLOR CERVICAL



Según el estudio de Oliva-Pascual-Vaca et al. (2019, el **dolor neuropático referido visceral** está relacionado con la participación de los **nervios vago y/o frénico**, y puede referirse a nivel músculo-esquelético, a **nivel cervical** particularmente .

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO OSTEOPÁTICO VISCERAL EN PACIENTES CON REFLUJO GASTROESOFÁGICO



Eguaras et al. (2019), la técnica osteopática produce una mejoría de los síntomas de la **enfermedad por reflujo gastroesofágico** una semana después del tratamiento, mejora la **movilidad cervical** y modifica el umbral de dolor por presión.

La aplicación del **tratamiento manual osteopático** en sujetos con enfermedad por reflujo gastroesofágico produjo una mejoría significativa de los síntomas una semana después de la intervención.

Esto puede significar que el tratamiento osteopático es útil para mejorar los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.



Medidas de resultado y significación estadística de las comparaciones por pares entre grupos según Egúaras et al. (2019).

Resultados	Tiempo	Grupo de control (n =29)		Grupo osteopatía (n=31)		Valor de P
		Media	DE (IC 95%)	Media	DE (IC 95%)	
UDP C4	Línea de base	30.49	8.44 (26.47–34.51)	29.92	12.63 (26.04–33.81)	0.034 ^a
	Post tratamiento 1	29.25	9.48 (25.09–33.41)	29.36	12.57 (25.34–33.39)	
	Seguimiento	29.31	11.25 (23.15–35.46)	34.06	20.28 (28.05–39.95)	
	Post tratamiento 2	29.61	11.14 (22.83–36.4)	37.84	22.97 (31.28–44.40)	
Movilidad cervical	Línea de base	328.65	62.22 (306.34–350.97)	326.16	57.91 (304.57–347.74)	<0.001 ^a
	Post tratamiento 1	319.55	60.56 (299.20–339.90)	339.51	48.69 (319.83–359.19)	
	Seguimiento	309.20	59.96 (288.46–329.94)	336.96	51.58 (316.91–357.02)	
	Post tratamiento 2	312.86	64.72 (291.56–3334.15)	344.25	49.33 (323.66–364.85)	
Prueba CERG	Línea de base	3.79	2.81 (2.73 to 4.86)	5.13	3.91 (3.69–6.56)	0.005 ^b
	Post semana 1	3.34	2.81 (2.27–4.42)	3.19	3.37 (1.96–4.43)	

*UDP, umbral de dolor por presión
* CERG, cuestionario enfermedad por reflujo gastroesofágico

a valor p: resultados de la prueba de los efectos intra-sujetos (basado en la esfericidad asumida).

b Valor de p: basado en los resultados de la prueba T de Student.

Presión del dolor, umbral del dolor por presión; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; grupo de control, grupo de control; OMG, grupo manual osteopático; Post-1er Tratamiento, después de la primera intervención; Seguimiento, después de una semana; Post-2º Tratamiento, después de la segunda intervención.



Según Eguaras et al. (2019), la técnica visceral osteopática para la enfermedad por reflujo gastroesofágico mejora la sintomatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el umbral de dolor por presión de la apófisis espinosa de C4 y la movilidad cervical.

Además, se ha encontrado una **correlación** entre una mayor sintomatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y un umbral de dolor por presión de la apófisis espinosa C4 más bajo.

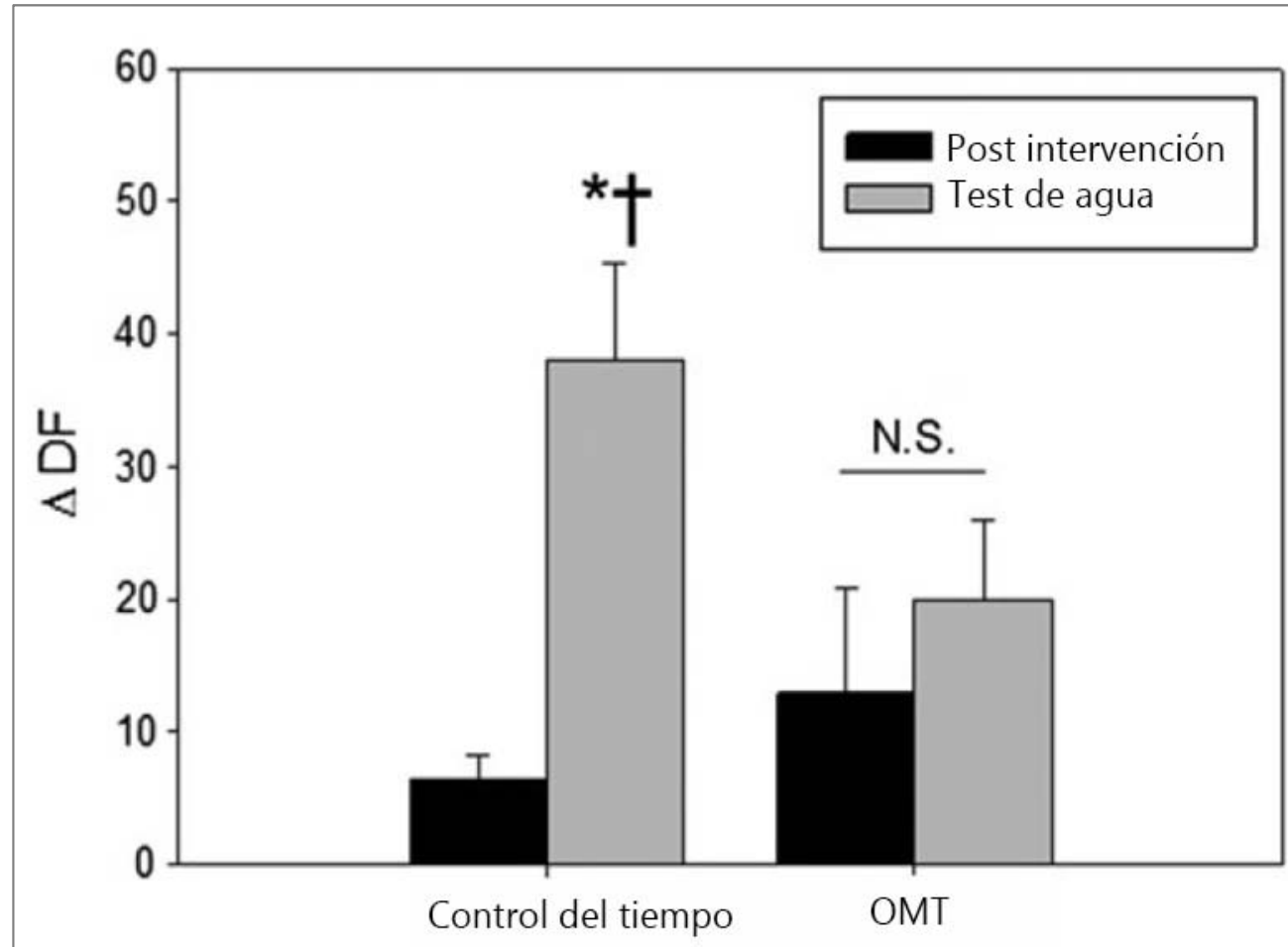
TRATAMIENTO OSTEOPÁTICO MANIPULATIVO Y ACTIVIDAD MIOELÉCTRICA GÁSTRICA



Según Shadiack et al. (2018) el OMT altera significativamente la **actividad mioeléctrica gástrica** en comparación con el control de tiempo, y reduce la tasa de cambio en la respuesta de frecuencia a la prueba de agua dentro del rango de frecuencia normal de 2 a 4 ciclos por minuto, lo que indica un efecto fisiológico según Shadiack et al. (2018).

Técnica	Contacto	Vector	Tiempo (sec)
Descompresión occipitoatloidea.	Cerca de los cóndilos occipitales (3 dedos).	Anterior, lateral, cefálico	120
Levantamiento de costillas (inhibición).	Ángulos posteriores de las costillas.	Anterior	30 (costillas 1-6) 30 (costillas 7-12)
Levantamiento de costillas (rítmico).	Ángulos posteriores de las costillas.	Anterior (2 segundos técnica /1 segundo reposo)	.30 (costillas 1-6) 30 (costillas 7-12)
Relajación de línea Alba.	Inferior a xifoides y superior al ombligo 1/4 de distancia del xifoides al ombligo	Posterior	30
Liberación de ganglio celíaco.	1/2 de distancia del xifoides al ombligo	Posterior	30
Liberación de ganglio mesentérico superior.	3/4 de distancia del xifoides al ombligo	Posterior	30
Liberación de ganglio mesentérico inferior.		Posterior	30

OMT utilizadas según Shadiack et al. (2018).



Efectos posteriores a la intervención y a la prueba de agua después OMT, frente al control del tiempo sobre el cambio porcentual absoluto en la frecuencia dominante según Shadiack et al. (2018).

- $p < 0,05$ para el punto de tiempo, { $p < 0,05$ para el control de tiempo frente a OMT.
N.S., no significativo, OMT, tratamiento manipulativo osteopático.



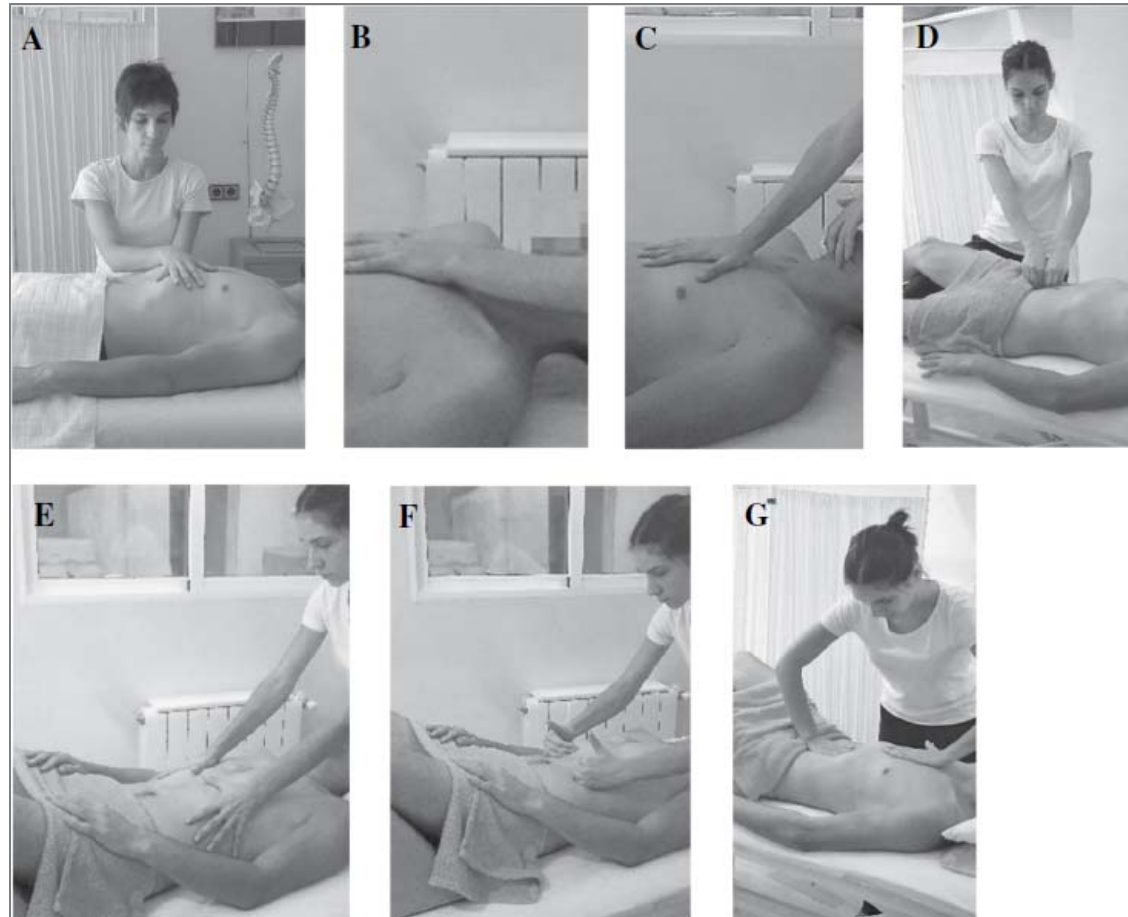
Según Shadiack et al. (2018) el OMT altera significativamente la **actividad mioeléctrica gástrica** y altera la **frecuencia de contracción gástrica** dentro del rango normal en respuesta a la **distensión**. La alteración del equilibrio simpático-vagal, la estimulación mecánica directa del estómago, así como otros efectos del sistema nervioso entérico podrían ser responsables, y justifican estudios futuros para investigar estos posibles efectos independientes.

Sin embargo, este estudio proporciona evidencia preclínica de que hay un **cambio en la motilidad gástrica medida por electrogastrografía** con OMT. Este estudio formará la base para futuras investigaciones sobre los efectos fisiológicos de la OMT en la función gastrointestinal y su uso clínico potencial en afecciones como la gastroparesia diabética y el íleo posoperatorio.

EFFECTOS DE LA LIBERACIÓN MIOFASCIAL DIAFRAGMÁTICA EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO



El estudio de Martínez-Hurtado et al. (2019) indican que la aplicación del **protocolo de liberación miofascial** que se utilizó en este estudio ↙ síntomas y ↗ calidad de vida de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva hasta cuatro semanas después del final del tratamiento.



Protocolo de liberación miofascial para el grupo de intervención según Martínez-Hurtado et al. (2019).

- (A) Plano transversal diafragmático.
- (B) Técnica de equilibrio anteroposterior.
- (C) Inducción fascial supra e infrahioidea.
- (D) Inducción fascial del psoas.
- (E) Técnica de estiramiento del diafragma: segundo paso.
- (G) Inhibición del centro frénico.



Resultado	Grupos						Diferencias dentro de los grupos				Diferencias entre grupos		
	Semana 0		Semana 1		Semana 4		Semana 1 menos semana 0		Semana 4 menos semana 0		RMF menos Placebo		
	RMF	Placebo	RMF	Placebo	RMF	Placebo	RMF	Placebo	RMF	Placebo	Semana 0	Semana 1	Semana 4
CER (0-5)	2.3 (1.0)	1.8 (1.0)	0.6 (0.6)	1.6 (0.8)	0.6 (0.5)	1.7 (1.0)	-1.7 (0.7)	-0.2 (0.7)	1.0 (0.8)	-0.1 (0.6)	0.5 (-0.2 to 1.2)	-1.0** (-1.5 to -0.5)	-1.1** (-1.7 to -0.5)
ICVGI (0-144)	102.3 (19.0)	94.3 (20.9)	112.7 (13.2)	103.3 (22.7)	116.3 (14.6)	98.1 (20.7)	10.3 (8.2)	9 (18.1)	13.9 (12.8)	3.8 (8.7)	8.0 (-7.0 to 23.0)	9.3 (-4.5 to 23.2)	18.1* (4.8 to 31.5)
IBP (mg/semana)	88 (78)	135 (120)	36 (52)	132 (122)	33 (51)	131 (112)	-52 (49)	-3 (10)	-55 (55)	-4 (43)	-47 (-122 to 29)	-96* (-166 to -26)	-97* (-162 to -32)

Media de cada grupo, diferencia de media dentro de cada grupo y diferencia de media (IC del 95%) entre los grupos según et al. (2019).

Los valores de p se obtuvieron a partir de pruebas ANOVA de dos vías: ** $p \leq 0,001$, * $p \leq 0,01$.

RMF= liberación miofascial, Placebo= grupo simulado, CER = cuestionario de enfermedad por reflujo; ICVGI = Índice de calidad de vaciamiento gastrointestinal, IBP = Inhibidores de la bomba de protones.

EVALUACIÓN CUALITATIVA DE LA OSTEOPATIA VISCERAL EN ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO



El objetivo del estudio de Diniz et al. (2014), era desarrollar un protocolo para el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico con **manipulación osteopática** (OMT) aplicada al **diafragma** y **esófago**, y evaluar la efectividad del protocolo utilizando la escala de calidad de vida para esta enfermedad.

Los resultados del estudio de Diniz et al. (2014), muestran que la OMT aplicada al diafragma y al esófago puede mejorar los síntomas de la **enfermedad por reflujo gastroesofágico** y debe añadirse al abordaje somatovisceral del tratamiento de los pacientes con esta afección.

TERAPIA MANUAL OSTEOPÁTICA (OMT) EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE)



Los objetivos del estudio de Bjørnæs et al. (2019) fueron determinar la dosis mínima de eficacia y el efecto a largo plazo de la OMT en el tratamiento de la **enfermedad por reflujo gastroesofágico**.

Según Bjørnæs et al. (2019), el **OMT antirreflujo** disminuye significativamente los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, así como la toma de inhibidores de la bomba de protones.

El 46,7 % de los pacientes no presentaba síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico un año después del tratamiento. La dosis de eficacia mínima estimada de OMT fue de **tres tratamientos** con un intervalo de dos días (48 horas).



% de reducción de base	Síntomas de RGE (No. pacientes)	<50%	>50-75%	>75-95%	≥ 95%
Una semana después del último OMT	Acidez de estómago (12)	4	3	2	3
	Dolor de pecho (14)	4	1	3	6
	Ácido en la boca (12)	5	2	0	5
	Dolor epigástrico (13)	4	2	2	5
	Dolor torácico (11)	1	3	2	5
	Suma síntomas de RGE	2	4	4	5
Tres meses después del último OMT	Acidez de estómago (12)	4	1	1	6
	Dolor de pecho (14)	4	0	1	9
	Ácido en la boca (12)	4	2	0	6
	Dolor epigástrico (13)	1	4	2	6
	Dolor torácico (11)	4	1	0	6
	Suma síntomas de RGE	4¹	3	1	7
Un año después del último OMT	Acidez de estómago (12)	3	0	1	8
	Dolor de pecho (14)	5	1	1	7
	Ácido en la boca (12)	4	0	0	8
	Dolor epigástrico (13)	3	2	3	5
	Dolor torácico (11)	5	0	0	6
	Suma síntomas de RGE	5²	1	2	7

Clasificación de respuesta una semana, tres meses y un año después del último tratamiento por OMT según Bjørnæs et al. (2019).



Síntoma de RGE evaluado en un IO cm VAS	Nº. pacientes	Reducción del grado de síntomas después del último OMT		
		Una semana	Tres meses	un año
Acidez	12	3.7 (1.6-5.8)	4.0 (1.7-6.3)	4.5 (1.9-7.1)
Dolor en el pecho	14	4.4 (2.7-6.1)	4.8 (2.8-6.9)	3.9 (1.7-6.1)
Ácido en la boca	12	2.6 (1.3-4.7)	3.3 (1.6-5.0)	3.3 (1.1-5.5)
Dolor epigástrico	13	4.8 (2.8-6.8)	5.2 (4.0-6.5)	4.5 (2.1-6.9)
Dolor epigástrico	11	5.5 (4.1-6.6)	4.4 (2.0-6.8)	3.8 (0.7-6.8)

Reducción de los cinco síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico desde el inicio hasta una semana, tres meses después del último tratamiento por OMT según Bjørnæs et al. (2019).

Los resultados expresados por valores medios e intervalos de confianza del 95% entre paréntesis.

LA MANIPULACIÓN VISCERAL DISMINUYE EL DOLOR, AUMENTA LA MOVILIDAD CERVICAL Y LA ACTIVIDAD EMG EN MÚSCULO TRAPEZIO SUPERIOR EN CERVICALGIA NO ESPECÍFICA CON DISPEPSIA FUNCIONAL



Según Silva et al. (2019), una sola **manipulación visceral** proporcionó una mejoría clínica importante en el dolor cervical, el rango de movimiento del raquis cervical y la actividad EMG del músculo trapecio superior, inmediatamente y siete días después de la intervención, en dos sujetos con dolor de cuello inespecífico con problemas funcionales tipo dispepsia.

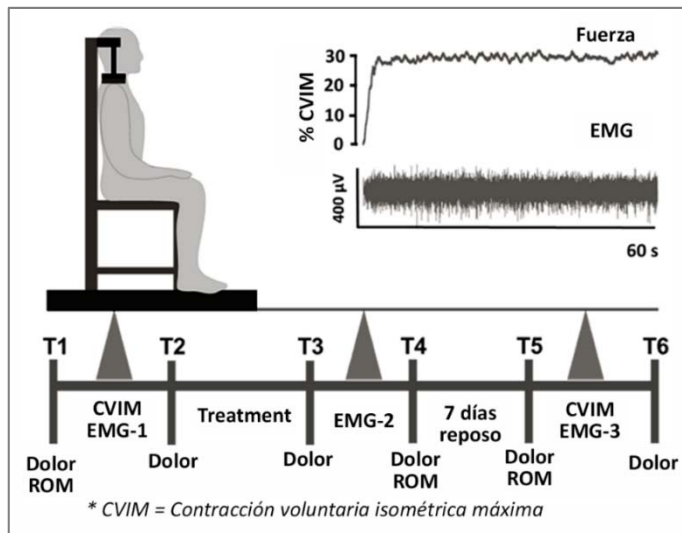


Diagrama de secuencia de flujo del registro de datos según Silva et al. (2019).

EMG = electromiografía; T1 = antes de la manipulación visceral (línea de base); T2 = después de la grabación EMG; T3 = inmediatamente después de la manipulación visceral; T4 = después de la grabación EMG; T5 = siete días después de la visceral manipulación; ROM = rango de movimiento, T6 = después de la grabación EMG.



	Caso A			Caso B		
ROM cervical	T1	T3	T5	T1	T3	T5
Flexión (°)	51	55	58	50	50	60
Extensión (°)	10	18	12	30	35	30
Lateroflexión derecha (°)	28	30	42	20	25	30
Lateroflexión izquierda (°)	20	25	36	20	28	25
EMG	<i>EMG-1</i>	<i>EMG-2</i>	<i>EMG-3</i>	<i>EMG-1</i>	<i>EMG-2</i>	<i>EMG-3</i>
MRC (μV)	24.71	38.95	37.94	34.71	41.95	41.27
VCFM (m/s)	4.95	5.17	3.70	5.24	5.63	4.13
MRC*, media raíz cuadrada (μV) VCFM*, velocidad conducción de fibras musculares (m/s)						

T1 = antes de la manipulación visceral (línea de base); T3 = inmediatamente después de la manipulación visceral; T5 = siete días después de la manipulación visceral; VCFM = velocidad de conducción de las fibras musculares; RMC = raíz cuadrada media; EMG = electromiografía.

Rango de movimiento cervical (ROM) y datos de activación muscular (EMG) según Silva et al. (2019).

EFECTO DEL MASAJE ABDOMINAL SOBRE EL VOLUMEN GÁSTRICO RESIDUAL



Los resultados de Uysal et al. (2012) sugieren que se debe aplicar **masaje abdominal** a los sujetos que reciben alimentación enteral de manera intermitente para evitar un volumen residual gástrico elevado y la **distensión abdominal**.

ESTUDIO DEL EFECTO DEL MASAJE ABDOMINAL SOBRE EL VOLUMEN RESIDUAL GÁSTRICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS



Según Momenfar et al. (2018), los resultados apoyan el efecto del **masaje abdominal** en la reducción del volumen residual gástrico en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos.

Por tanto, se sugiere que este método se pueda considerar como un método de tratamiento en el programa de cuidado diario de estos pacientes.



Grupos Tiempo de medición de VRG	Grupo de casos Media (DE) del VRG (cc)	Grupo control Media (DE) del VRG (cc)	Prueba estadística
Antes	106.76 (58.56)	108.63 (26.58)	$t = 0.159$ $p = 0.874$
Después	97.30 (54.06)	143.46 (39.93)	$t = 3.62^*$ $p < 0.001$
Prueba estadística	$t = 0.964$ $p = 0.343$	$t = 4.70$ $p < 0.001^*$	

* es significativo

VRG =Volumen residual gástrico

Comparación de la media total del volumen residual gástrico (VRG) antes y después de la intervención en ambos grupos según Fomentar et al. (2018).

REFERENCIAS



- da Silva RC, de Sá CC, Pascual-Vaca ÁO, de Souza Fontes LH, Herbella Fernandes FA, Dib RA, Blanco CR, Queiroz RA, Navarro-Rodriguez T. Increase of lower esophageal sphincter pressure after osteopathic intervention on the diaphragm in patients with gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus*. 2013 Jul;26(5):451-6. doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01372. x. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22676647.
- Barni A, Zecchillo D, Uberti S, Ratti S. Osteopathic Manipulative Treatment in a Paediatric Patient with Oesophageal Atresia and Tracheo-Oesophageal Fistula. *Case Rep Gastroenterol*. 2019 Apr 9;13(1):178-184. doi: 10.1159/000499445. PMID: 31123444; PMCID: PMC6514497.
- Silva ACO, Biasotto-Gonzalez DA, Oliveira FHM, Andrade AO, Gomes CAF, Lanza functional constipation, Amorim CF, Politti F. Effect of Osteopathic Visceral Manipulation on Pain, Cervical Range of Motion, and Upper Trapezius Muscle Activity in Patients with Chronic Nonspecific Neck Pain and Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 Nov 11; 2018:4929271. doi: 10.1155/2018/4929271. PMID: 30534176; PMCID: PMC6252226.
- Oliva-Pascual-Vaca Á, González-González C, Oliva-Pascual-Vaca J, Piña-Pozo F, Ferragut-Garcías A, Fernández-Domínguez JC, Heredia-Rizo abdominal massage. Visceral Origin: An Underestimated Source of Neck Pain. A Systematic Scoping Review. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Nov 12;9(4):186. doi: 10.3390/diagnostics9040186. PMID: 31726685; PMCID: PMC6963844.
- Han DG, Lee CJ. Headache associated with visceral disorders is "parasympathetic referred pain". *Med Hypotheses*. 2009 Oct;73(4):561-3. doi: 10.1016/j.mehy.2009.05.047. Epub 2009 Jun 27. PMID: 19560874.
- Lee DG, Chang MC. Neck-to-shoulder pain as an unusual presentation of pulmonary embolism in a patient with cervical spinal cord injury: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct;96(42):e8288. doi: 10.1097/MD.00000000000008288. PMID: 29049229; PMCID: PMC5662395.
- Williams P., Bannister L, Berry M. *Gray's Anatomy, 38th ed.*; Churchill Livingstone: New York.1995.
- Kostreva DR, Pontus SP. Pericardial mechanoreceptors with phrenic afferents. *Am J Physiol*. 1993 Jun;264(6 Pt 2):H1836-46. doi: 10.1152/ajpheart.1993.264.6.H1836. PMID: 8322912
- Loukas M, Du Plessis M, Louis RG Jr, Tubbs RS, Wartmann CT, Apaydin N. The subdiaphragmatic part of the phrenic nerve - morphometry and connections to autonomic ganglia. *Clin Anat*. 2016 Jan;29(1):120-8. doi: 10.1002/ca.22652. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26457392.
- Goodman CC. Screening for gastrointestinal, hepatic/biliary, and renal/urologic disease. *J Hand Ther*. 2010 Apr-Jun;23(2):140-56; quiz 157. doi: 10.1016/j.jht.2009.10.005. Epub 2009 Dec 29. PMID: 20036512.
- Netter F. *Atlas of Human Anatomy*. Saunders/Elsevier: Philadelphia. 2011.
- Rusu MC. Considerations on the phrenic ganglia. *Ann Anat*. 2006 Jan ;188(1) :85-92. Doi : 10.1016/j.aanat.2005.09.005. PMID: 16447917.
- Hartmann H, Beckh K. Nerve supply and nervous control of liver function. In *Textbook of Clinical Hematology*; McIntyre, N, Benhamou J, Bircher J. Eds.; Oxford University Press: Oxford. 1992.

- Kostreva DR, Pontus SP. Hepatic vein, hepatic parenchymal, and inferior vena caval mechanoreceptors with phrenic afferents. *Am J Physiol.* 1993 Jul;265(1 Pt 1):G15-20. doi: 10.1152/ajpgi.1993.265.1.G15. PMID: 8338164.
- Williams P, Bannister L, Berry M. *Gray's Anatomy*; 38th ed.; Churchill Livingstone: New York.1995.
- Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am.* 2010 Aug;90(4):643-53. doi: 10.1016/j.suc.2010.04.017. PMID: 20637938; PMCID: PMC4038911.
- Iwahashi K, Matsuda R, Tsunekawa K. Afferent innervation of the gallbladder in the cat, studied by the horseradish peroxidase method. *J Auton Nerv Syst.* 1991 Feb;32(2):145-51. doi: 10.1016/0165-1838(91)90064-a. PMID: 2030260.
- Yi SQ, Ohta T, Tsuchida A, Terayama H, Naito M, Li J, Wang HX, Yi N, Tanaka S, Itoh M. Surgical anatomy of innervation of the gallbladder in humans and *Suncus murinus* with special reference to morphological understanding of gallstone formation after gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2007 Apr 14;13(14):2066-71. doi: 10.3748/wjg.v13.i14.2066. PMID: 17465449; PMCID: PMC4319126.
- Han DG, Lee CJ. Headache associated with visceral disorders is "parasympathetic referred pain". *Med Hypotheses.* 2009 Oct;73(4):561-3. doi: 10.1016/j.mehy.2009.05.047. Epub 2009 Jun 27. PMID: 19560874.
- Lee DG, Chang MC. Neck-to-shoulder pain as an unusual presentation of pulmonary embolism in a patient with cervical spinal cord injury: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(42):e8288. doi: 10.1097/MD.0000000000008288. PMID: 29049229; PMCID: PMC5662395.
- Kostreva DR, Pontus SP. Pericardial mechanoreceptors with phrenic afferents. *Am J Physiol.* 1993 Jun;264(6 Pt 2):H1836-46. doi: 10.1152/ajpheart.1993.264.6.H1836. PMID: 8322912
- Loukas M, Du Plessis M, Louis RG Jr, Tubbs RS, Wartmann CT, Apaydin N. The subdiaphragmatic part of the phrenic nerve - morphometry and connections to autonomic ganglia. *Clin Anat.* 2016 Jan;29(1):120-8. doi: 10.1002/ca.22652. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26457392.
- Goodman CC. Screening for gastrointestinal, hepatic/biliary, and renal/urologic disease. *J Hand Ther.* 2010 Apr-Jun;23(2):140-56; quiz 157. doi: 10.1016/j.jht.2009.10.005. Epub 2009 Dec 29. PMID: 20036512.
- Netter F. *Atlas of Human Anatomy*. Saunders/Elsevier: Philadelphia. 2011.
- Rusu MC. Considerations on the phrenic ganglia. *Ann Anat.* 2006 Jan ;188(1) :85-92. Doi : 10.1016/j.aanat.2005.09.005. PMID: 16447917.
- Hartmann H, Beckh K. Nerve supply and nervous control of liver function. In *Textbook of Clinical Hematology*; McIntyre, N, Benhamou J, Bircher J. Eds.; Oxford University Press: Oxford. 1992.
- Kostreva DR, Pontus SP. Hepatic vein, hepatic parenchymal, and inferior vena caval mechanoreceptors with phrenic afferents. *Am J Physiol.* 1993 Jul;265(1 Pt 1):G15-20. doi: 10.1152/ajpgi.1993.265.1.G15. PMID: 8338164.
- Williams P, Bannister L, Berry M. *Gray's Anatomy*; 38th ed.; Churchill Livingstone: New York.1995.

- Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am*. 2010 Aug;90(4):643-53. doi: 10.1016/j.suc.2010.04.017. PMID: 20637938; PMCID: PMC4038911.
- Iwahashi K, Matsuda R, Tsunekawa K. Afferent innervation of the gallbladder in the cat, studied by the horseradish peroxidase method. *J Auton Nerv Syst*. 1991 Feb;32(2):145-51. doi: 10.1016/0165-1838(91)90064-a. PMID: 2030260.
- Yi SQ, Ohta T, Tsuchida A, Terayama H, Naito M, Li J, Wang HX, Yi N, Tanaka S, Itoh M. Surgical anatomy of innervation of the gallbladder in humans and *Suncus murinus* with special reference to morphological understanding of gallstone formation after gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 14;13(14):2066-71. doi: 10.3748/wjg.v13.i14.2066. PMID: 17465449; PMCID: PMC4319126.
- Yi SQ, Ren K, Kinoshita M, Takano N, Itoh M, Ozaki N. Innervation of Extrahepatic Biliary Tract, With Special Reference to the Direct Bidirectional Neural Connections of the Gall Bladder, Sphincter of Oddi and Duodenum in *Suncus murinus*, in Whole-Mount Immunohistochemical Study. *Anat Histol Embryol*. 2016 Jun;45(3):184-8. doi: 10.1111/ahe.12186. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26179953.
- Flanagan BA, Mitchell MT, Thistlethwaite WA, Alverdy JC. Diagnosis and treatment of atypical presentations of hiatal hernia following bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010 Mar;20(3):386-92. doi: 10.1007/s11695-009-0013-6. Epub 2009 Oct 24. PMID: 19856036.
- Yin W, Bogduk N. The nature of neck pain in a private pain clinic in the United States. *Pain Med*. 2008 Mar;9(2):196-203. doi: 10.1111/j.1526-4637.2007.00369.x. PMID: 18298702.
- Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Mar;67(3):430-440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28232473.
- Giamberardino MA. Clinical Updates. Visceral Pain. *Pain* 2005; 12, 1–6.
- Knab LM, Boller AM, Mahvi DM. Cholecystitis. *Surg Clin North Am*. 2014 Apr;94(2):455-70. doi: 10.1016/j.suc.2014.01.005. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24679431.
- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):44-52. doi: 10.1002/hep.20734. PMID: 15895401.
- Côté P, Cassidy JD, Carroll L. The factors associated with neck pain and its related disability in the Saskatchewan population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 May 1;25(9):1109-17. doi: 10.1097/00007632-200005010-00012. PMID: 10788856.
- Ozaki N, Bielefeldt K, Sengupta JN, Gebhart GF. Models of gastric hyperalgesia in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002 Sep;283(3):G666-76. doi: 10.1152/ajpgi.00001.2002. PMID: 12181181.
- Palacios-Ceña D, Alonso-Blanco C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Jiménez-García R, Fernández-de-las-Peñas C. Prevalence of neck and low back pain in community-dwelling adults in Spain: an updated population-based national study (2009/10-2011/12). *Eur Spine J*. 2015 Mar;24(3):482-92. doi: 10.1007/s00586-014-3567-5. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25208501.

- Kumagai G, Wada K, Tanaka T, Kudo H, Asari T, Chiba D, Ota S, Nakaji S, Ishibashi Y. Associations between neck symptoms and LDL cholesterol in a cross-sectional population-based study. *J Orthop Sci.* 2018 Mar;23(2):277-281. doi: 10.1016/j.jos.2017.11.002. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29174032.
- Mäntyselkä P, Kautiainen H, Vanhala M. Prevalence of neck pain in subjects with metabolic syndrome--a cross-sectional population-based study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Jul 30; 11:171. doi: 10.1186/1471-2474-11-171. PMID: 20670458; PMCID: PMC2918543.
- Nair J, Streeter KA, Turner SMF, Sunshine MD, Bolser DC, Fox EJ, Davenport PW, Fuller DD. Anatomy, and physiology of phrenic afferent neurons. *J Neurophysiol.* 2017 Dec 1;118(6):2975-2990. doi: 10.1152/jn.00484.2017. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28835527; PMCID: PMC5712663.
- Rouzade ML, Fioramonti J, Bueno L. A model for evaluation of gastric sensitivity in awake rats. *Neurogastroenterol Motil.* 1998 Apr;10(2):157-63. doi: 10.1046/j.1365-2982.1998.00091.x. PMID: 9614674.
- Zhang HH, Hu J, Zhou YL, Hu S, Wang YM, Chen W, Xiao Y, Huang LY, Jiang X, Xu GY. Promoted interaction of nuclear factor- κ B with demethylated cystathionine- β -synthetase gene contributes to gastric hypersensitivity in diabetic rats. *J Neurosci.* 2013 May 22;33(21):9028-38. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1068-13.2013. PMID: 23699514; PMCID: PMC6705038.
- Giamberardino MA, Affaitati G, Lerza R, Fanò G, Fulle S, Belia S, Lapenna D, Vecchiet L. Evaluation of indices of skeletal muscle contraction in areas of referred hyperalgesia from an artificial ureteric stone in rats. *Neurosci Lett.* 2003 Mar 6;338(3):213-6. doi: 10.1016/s0304-3940(02)01409-x. PMID: 12581834.
- Sun Y, Tan Y, Song G, Chen JD. Effects and mechanisms of gastric electrical stimulation on visceral pain in a rodent model of gastric hyperalgesia secondary to chemically induced mucosal ulceration. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 Feb;26(2):176-86. doi: 10.1111/nmo.12248. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24165025.
- Dong Y, Li S, Yin J, Chen JDZ. Ameliorating effects of optimized gastric electrical stimulation and mechanisms involving nerve growth factor and opioids in a rodent model of gastric hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 May;31(5): e13551. doi: 10.1111/nmo.13551. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30790401.
- Eguaras N, Rodríguez-López electrical stimulation, Lopez-Dicastillo O, Franco-Sierra MÁ, Ricard F, Oliva-Pascual-Vaca Á. Effects of Osteopathic Visceral Treatment in Patients with Gastroesophageal Reflux: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2019 Oct 19;8(10):1738. doi: 10.3390/jcm8101738. PMID: 31635110; PMCID: PMC6832476.
- Shadiack E 3rd, Jouett N, van den Raadt A, Liganor R, Watters J, Hensel K, Smith M. Osteopathic Manipulative Treatment Alters Gastric Myoelectric Activity in Healthy Subjects. *J Altern Complement Med.* 2018 Dec;24(12):1176-1180. doi: 10.1089/acm.2018.0277. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30376351; PMCID: PMC6308278.
- Martínez-Hurtado I, Arguisuelas MD, Almela-Notari P, Cortés X, Barrasa-Shaw A, Campos-González JC, Lisón JF. Effects of diaphragmatic myofascial release on gastroesophageal reflux disease: a preliminary randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2019 May 13;9(1):7273. doi: 10.1038/s41598-019-43799-y. PMID: 31086250; PMCID: PMC6513998.

- Diniz LR, Nesi J, Curi AC, Martins W. Qualitative evaluation of osteopathic manipulative therapy in a patient with gastroesophageal reflux disease: a brief report. *J Am Osteopath Assoc.* 2014 Mar;114(3):180-8. doi: 10.7556/jaoa.2014.036. PMID: 24567271.
- Bjørnæs KE, Elvbakken G, Dalhoi B, Garberg TH, Kaufmann J, Glomsrød E, Reiertsen O, Larsén S. Osteopathic manual therapy (OMT) in treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). 2019. Semantic scholar. OI: 10.4172/clinical-practice.1000453Corpus ID: 81689205
- Silva ACO, Oliveira CS, Biasotto-Gonzalez DA, Fumagalli MA, Politti F. Visceral Manipulation Decreases Pain, Increases Cervical Mobility and Electromyographic Activity of the Upper Trapezius Muscle in Non-Specific Neck Pain Subjects with Functional Dyspepsia: Two Case Reports. *Int J Ther Massage Bodywork.* 2019 Jun 1;12(2):25-30. PMID: 31191786; PMCID: PMC6542574.
- Uysal N, Eşer İ, Akpınar H. The effect of abdominal massage on gastric residual volume: a randomized controlled trial. *Gastroenterol Nurs.* 2012 Mar-Apr;35(2):117-23. doi: 10.1097/SGA.0b013e31824c235a. PMID: 22472671.
- Momenfar F, Abdi A, Salari N, Soroush A, Hemmatpour B. Studying the effect of abdominal massage on the gastric residual volume in patients hospitalized in intensive care units. *J Intensive Care.* 2018 Aug 10; 6:47. doi: 10.1186/s40560-018-0317-5. PMID: 30116533; PMCID: PMC6086016.
- Powley TL, Hudson CN, McAdams JL, Baronowsky EA, Phillips RJ. Vagal Intramuscular Arrays: The Specialized Mechanoreceptor Arbors That Innervate the Smooth Muscle Layers of the Stomach Examined in the Rat. *J Comp Neurol.* 2016 Mar 1;524(4):713-37. doi: 10.1002/cne.23892. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26355387; PMCID: PMC4784687.
- Lu X, Guo X, Mattar SG, Navia JA, Kassab GS. Distension-induced gastric contraction is attenuated in an experimental model of gastric restraint. *Obes Surg.* 2010 Nov;20(11):1544-51. doi: 10.1007/s11695-010-0240-x. PMID: 20706803; PMCID: PMC2950927.
- Carmagnola S, Cantù P, Penagini R. Mechanoreceptors of the proximal stomach and perception of gastric distension. *Am J Gastroenterol.* 2005 Aug;100(8):1704-10. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41350.x. PMID: 16086705.
- Holtmann G, Gschossmann J, Guerra G, Goebell H, Talley NJ. Perception of gastric distension. Influence of mode of distension on perception thresholds and gastric compliance. *Dig Dis Sci.* 1995 Dec;40(12):2673-7. doi: 10.1007/BF02220459. PMID: 8536530.
- Holtmann G, Gschossmann J, Neufang-Hüber J, Gerken G, Talley NJ. Differences in gastric mechanosensory function after repeated ramp distensions in non-consulters with dyspepsia and healthy controls. *Gut.* 2000 Sep;47(3):332-6. doi: 10.1136/gut.47.3.332. PMID: 10940267; PMCID: PMC1728048.
- Page AJ, Martin CM, Blackshaw LA. Vagal mechanoreceptors and chemoreceptors in mouse stomach and esophagus. *J Neurophysiol.* 2002 Apr;87(4):2095-103. doi: 10.1152/jn.00785.2001. PMID: 11929927.
- Andrews PL, Grundy D, Scratcherd T. Vagal afferent discharge from mechanoreceptors in different regions of the ferret stomach. *J Physiol.* 1980 Jan; 298:513-24. doi: 10.1113/jphysiol.1980.sp013098. PMID: 7359436; PMCID: PMC1279133.
- Zagorodnyuk VP, Chen BN, Brookes SJ. Intraganglionic laminar endings are mechano-transduction sites of vagal tension receptors in the guinea-pig stomach. *J Physiol.* 2001 Jul 1;534(Pt 1):255-68. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.00255.x. PMID: 11433006; PMCID: PMC2278677.

- Furness JB, Di Natale M, Hunne B, Oparija-Rogenmozere L, Ward SM, Sasse KC, Powley TL, Stebbing MJ, Jaffey D, Fothergill LJ. The identification of neuronal control pathways supplying effector tissues in the stomach. *Cell Tissue Res.* 2020 Dec;382(3):433-445. Doi: 10.1007/s00441-020-03294-7. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33156383; PMCID: PMC7727782.
- Andrews PL, Grundy D, Scratcherd T. Reflex excitation of antral motility induced by gastric distension in the ferret. *J Physiol.* 1980 Jan; 298:79-84. doi: 10.1113/jphysiol. 1980.sp013068. PMID: 7359444; PMCID:
- Gregersen, H. Biomechanics of the gastrointestinal tract: new perspectives in motility research and diagnostics. New York: Springer; 2003. p. xvp. 268
- Miftahof, R.; Nam, HG. Mathematical foundations and biomechanics of the digestive system. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2010. p. xxp. 220
- Zagorodnyuk VP, Chen BN, Costa M, Brookes SJ. Mechanotransduction by intraganglionic laminar endings of vagal tension receptors in the guinea pig oesophagus. *J Physiol.* 2003; 553:575–587. [PubMed: 14500769]
- Neuhuber WL, Raab M, Berthoud HR, Worl J. Innervation of the mammalian esophagus. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2006; 185:1–73. [PubMed: 16573241]
- Berthoud HR, Patterson LM, Neumann F, Neuhuber WL. Distribution and structure of vagal afferent intraganglionic laminar endings (IGLEs) in the rat gastrointestinal tract. *Anat Embryol.* 1997; 195:183–191. [PubMed: 9045988]
- Wang FB, Powley TL. Topographic inventories of vagal afferents in gastrointestinal muscle. *J Comp Neurol.* 2000; 421:302–324. [PubMed: 10813789]
- Mayer, EA. The physiology of gastric storage and emptying. In: Johnson, LR., et al., editors. *Physiology of the gastrointestinal tract.* 3rd. New York: Raven Press; 1994.
- Camilleri M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology.* 2006; 131:640–658. [PubMed: 16890616]
- Notivol R, Coffin B, Azpiroz F, Mearin F, Serra J, Malagelada JR. Gastric tone determines the sensitivity of the stomach to distention. *Gastroenterology.* 1995; 108:330–336. [PubMed: 7835573]
- Penagini R, Carmagnola S, Cantu P, Allocca M, Bianchi PA. Mechanoreceptors of the proximal stomach: role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology.* 2004; 126:49–56. [PubMed: 14699486]
- Carmagnola S, Cantu P, Penagini R. Mechanoreceptors of the proximal stomach and perception of gastric distension. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:1704–1710. [PubMed: 16086705]
- Gregersen H, Christensen J. Gastrointestinal tone. *Neurogastroenterol Motil.* 2000; 12:501–508. [PubMed: 11123704]
- Simonian HP, Maurer AH, Knight LC, Kantor S, Kontos D, Megalooikonomou V, Fisher RS, Parkman HP. Simultaneous assessment of gastric accommodation and emptying studies with liquid and solid meals. *J Nucl Med.* 2004; 45:1155–1160. [PubMed: 15235061]

- Zhao J, Liao D, Gregersen H. Tension and stress in the rat and rabbit stomach are location and direction dependent. *Neurogastroenterol Motil.* 2005; 17:388–398. [PubMed: 15916626]
- Brookes SJ, Spencer NJ, Costa M, Zagorodnyuk VP. Extrinsic primary afferent signalling in the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10:286–296. [PubMed: 23438947]
- Gehwolf P, Renz O, Brenner E, Cardini B, Lorenz A, Wykypiel H. Laparoscopic fundoplication, and new aspects of neural anatomy at the oesophagogastric junction. *BJs Open.* 2020 Jun;4(3):400-404. doi: 10.1002/bjs5.50271. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32134571; PMCID: PMC7260418.
- Nakayama S, Mori T. Effects of stimulation of the phrenic nerve on the movements of the stomach and small intestine. *Jpn J Physiol* 1968; 18: 373–379.
- Kethman W, Hawn M. New Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg.* 2017 Sep;21(9):1544-1552. doi: 10.1007/s11605-017-3439-5. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28623447.
- Kondo T, Oshima T, Obata K, Sakurai J, Knowles CH, Matsumoto T, Noguchi K, Miwa H. Role of transient receptor potential A1 in gastric nociception. *Digestion.* 2010;82(3):150-5. doi: 10.1159/000310836. Epub 2010 Jun 25. PMID: 20588026.
- Kondo T, Obata K, Miyoshi K, Sakurai J, Tanaka J, Miwa H, Noguchi K. Transient receptor potential A1 mediates gastric distention-induced visceral pain in rats. *Gut.* 2009 Oct;58(10):1342-52. doi: 10.1136/gut.2008.175901. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19515638.
- Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am.* 2015 Jun;95(3):515-25. doi: 10.1016/j.suc.2015.02.006. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25965127.
- Ozaki N, Gebhart GF. Characterization of mechanosensitive splanchnic nerve afferent fibers innervating the rat stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001 Dec;281(6):G1449-59. doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.6.G1449. PMID: 11705750.
- Sengupta JN. An overview of esophageal sensory receptors. *Am J Med.* 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:87S-89S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00344-7. PMID: 10718458.
- Clerc N, Mei N. Vagal mechanoreceptors located in the lower oesophageal sphincter of the cat. *J Physiol Lond.* 1983;336:487–498.
- Hudson LC, Cummings JF. The origins of innervation of esophagus of the dog. *Brain Res.* 1985;326:125–136.
- Khurana RK, Petras JM. Sensory innervation of the canine esophagus, stomach, and duodenum. *Am J Anat.* 1991;192: 293–306.
- Fryszak T, Zenker W, Kanter D. Afferent, and efferent innervation of the rat esophagus: a tracing with horseradish peroxidase and nuclear yellow. *Anat Embryol.* 1984;170: 63–70.
- Clerc N. Afferent innervation of the lower oesophageal sphincter of the cat. An HRP study. *J Auton Nerv Syst.* 1983;9:623–636.
- Collman PI, Tremblay L, Diamant NE. The distribution of spinal and vagal sensory neurons that innervate the esophagus of the cat. *Gastroenterology.* 1992; 103:817–822.

- Traub RJ, Sengupta JN, Gebhart GF. Differential c-fos expression in the nucleus of the solitary tract and spinal cord following noxious gastric distention in the rat. Neuroscience.