

11261

1ej
2

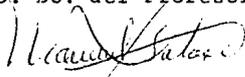
DESNUTRICION NEONATAL EN LA RATA: SUS EFECTOS

SOBRE EL SUEÑO EN EL ESTADO

ADULTO

Departamento de Fisiología, Instituto de Inves-
tigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Au-
tónoma de México, Ciudad Universitaria, Coyoacán,
México 04510, D.F.

Vo. Bo. del Profesor Asesor



Dr. Manuel Salas Alvarado

FALLA DE ORIGEN

María Cristina Ruiz Ortega

Noviembre, 1981.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pág.
INTRODUCCION	1
Conceptos Generales	1
Período Crítico	1
La Rata como Modelo Experimental en la Ontogénia	2
Efectos de la Desnutrición Neonatal sobre el SNC	3
Corteza Cerebral	3
Cerebelo y Tálamo	4
Nervios Periféricos	5
Estudios Conductuales de la Desnutrición Neonatal	5
Patrones Reflejos de Gran Plasticidad ..	5
Desarrollo de los Sistemas Corticales Aferentes en la Desnutrición Neonatal	6
Sistemas Sensoriales Específico e Inespecífico	7
Mecanismos de Control del Ciclo Sueño-Vigilia.	9
Formación Reticular	9
Sistema Corticofugo	11
Núcleos del Rafe	12
Locus Coeruleus	13
Ciclo de Sueño-Vigilia y su Desarrollo en la Rata	14
Efectos Agudos de la Desnutrición sobre el Sueño	16

EXPERIMENTOS SOBRE EL SUEÑO Y LA DESNUTRICION NEONATAL	17
Estudio Experimental	17
Metodología	18
Resultados Experimentales	19
Discusión de Resultados	22
Resultados Electrofisiológicos, Fase Diur na	22
Resultados Electrofisiológicos, Fase Noç- turna	23
Resultados Conductuales, Fase Diurna y Nocturna	27
Posibles Centros de Integración	29
Núcleos del Rafe	29
Septum e Hipocampo	30
Posibles Mecanismos de Retroalimentación Negativa	31
CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS	38

INTRODUCCION

Conceptos Generales

"Período Crítico"

En base de diversos hallazgos experimentales (Scott, 1962; Denenberg, 1968; Dobbing, 1972) se ha establecido que durante el desarrollo ontogenético, la mayor parte de los mamíferos pasa por un período breve de tiempo cercano al parto, en que su sistema nervioso central (SNC) es más vulnerable a la acción de diversas influencias del ambiente interno y externo. A este período de mayor vulnerabilidad, se le ha llamado "período crítico", "período de rápido desarrollo", "período perinatal", etc. En el presente trabajo se usarán indistintamente cualquiera de estas tres denominaciones para referirse a esta etapa. Dando apoyo a este concepto se conoce por ejemplo, que un exceso o deficiencia de hormonas, de estimulación sensorial, de metabolitos o de privación de alimento durante el período crítico, produce daño severo al tejido cerebral aparentemente irreversible aunado a posibles cambios adaptativos ante esa situación adversa, cuyas consecuencias funcionales se ponen de manifiesto durante la vida adulta (Dobbing, 1972; Angulo-Colmenares y col., 1979; Jones y Dyson, 1981).

La Rata como Modelo Experimental en la Ontogenia

El empleo de la rata como sujeto experimental para -- el estudio de los efectos de la desnutrición durante etapas críticas del desarrollo cerebral, tiene una gran utilidad -- por las siguientes razones: a) tanto el hombre como la ra-- ta son especies altriciales, es decir individuos que nacen con una marcada inmadurez cerebral, que progresivamente de-- saparece durante el período postnatal, b) el período de cre-- cimiento neuronal y la sinaptogenesis en el SNC, así como -- su correlación con la aparición del repertorio conductual y la actividad eléctrica, ocurren durante los primeros 30 a -- 40 días que siguen al parto. Esta comprensión del crecimen-- to cerebral en el tiempo, permite una evaluación pronta de los efectos causados por distintas influencias del ambiente, que está lejos de tenerse en el caso del hombre, c) la poli-- fetación y la obtención al nacimiento de camadas de 10 miem-- bros en promedio, permite la pronta acumulación y evalua--- ción de los hallazgos experimentales, d) la mayoría de los efectos de la privación perinatal de alimento sobre funcio-- nes complejas del tipo del sueño, se han realizado en roedo-- res lo cual ofrece una cierta ventaja para los fines del -- presente estudio experimental. Por tal motivo es convenien

te el empleo de esta especie para los fines de nuevos planteamientos y verificación de hipótesis, acerca de los mecanismos de regulación de diversas funciones y sus posibles alteraciones por factores perinatales.

Efectos de la Desnutrición Neonatal sobre el SNC

Corteza Cerebral

La desnutrición experimental durante el período perinatal en diversas especies, provoca reducción permanente del peso cerebral (Sugita, 1918; Siassi y Siassi, 1973), del contenido de agua corporal (Kennedy y Mitra, 1963; Cullcy y Lineberger, 1968; Cragg, 1972) y del depósito de mielina en el SNC (Bass y col., 1970). Los procesos de diferenciación y migración de los oligodendrocitos cuya función es sintetizar y depositar la mielina se retrasan notablemente, encontrándose a estas células acumuladas en el área periventricular o bien esparcidas en el trayecto de su migración (Bass y col., 1970; Siassi y Siassi, 1973). También se ha encontrado que el área motora de la corteza cerebral de ratas desnutridas durante un período de 21 días a partir del nacimiento, presenta una reducción significativa en su grosor, de su proceso de laminación y conectividad cortical, así como un incremento de su densidad neuronal debida posiblemente a la escasa migración celular (Bass y col., 1970; Gambetti y col., 1974). En el área visual, también aumenta la densidad neuronal y

se reduce el número de ramificaciones y grosor dendríticos y el de los axones terminales (Horn, 1955; Cragg, 1972; Salas y col., 1974_a). En los animales desnutridos durante el período perinatal, los procesos espinosos como prolongaciones dendríticas específicas para el establecimiento de las sinápsis en la neocorteza, se reducen en su número (Salas y col., 1974_b; West y Kemper, 1976; Leuba y Rabinowicz, 1979). Estudios de microscopía electrónica indican que en la corteza cerebral de ratas desnutridas durante el período crítico, las zonas de contacto sináptico reducen su grosor y extensión, asimismo, la rehabilitación nutricional, sólo las restituye parcialmente (Jones y Dyson, 1976), o hace que se desarrollen en forma diferente (Jones y Dyson, 1981).

Cerebelo y Tálamo

En el cerebelo también se han encontrado efectos similares tales como reducción de su peso, del número de células granulares, de las fibras paralelas y de las ramificaciones dendríticas de las células de Purkinje (Chase y col., 1969; Dobbing y col., 1971; Neville y Chase, 1971; Barnes y Altman, 1973 a y b; Griffin y col., 1977; Sue y col., 1977, McConnell y Berry, 1978). Empleando desnutrición prenatal y postnatal mediante la restricción de alimento a la madre, se ha encontrado una reducción en el crecimiento neuronal y el contenido de proteínas (Sima y Persson, 1975; Clos y col., 1977). Efectos similares a los encontrados en la corteza cerebral, se han señalado a nivel de los núcleos específicos e inespecíficos del tálamo (Salas y Torrero, 1980) y de otras estructuras subcorticales tales como la formación reticular, banda diagonal de Broca y cuerpo estriado (Kemper y col., 1978).

Nervios Periféricos

En relación con los efectos de la privación de nutrientes sobre el desarrollo del sistema nervioso periférico, se conoce que existe un retraso en el proceso de mielinización de los nervios ciático y óptico (Clos y Legrand, 1970; Sima y Sourander, 1974). Las células de Schwann que sintetizan y depositan la mielina se fragmentan (Clos y Legrand, 1970), y sus mitosis continúan aún durante varios días en comparación con los animales testigo (Dickerson y col., 1967). En relación al diámetro de los nervios periféricos, se sabe que este se reduce significativamente durante un período de 10 días y además que la curva de distribución del diámetro axonal es bimodal, sin llegar a alcanzar su carácter trimodal normal (Sima y Sourander, 1974). Estas alteraciones sugieren que posiblemente la transmisión de impulsos nerviosos desde los receptores periféricos hasta los propios núcleos de relevo dentro del SNC se reduce, privando al tejido nervioso de una amplia gama de estímulos que son esenciales para su propio crecimiento (Altman, 1968; Schapiro y Vukovich, 1970).

Estudios Conductuales de la Desnutrición Neonatal

Patrones Reflejos de Gran Plasticidad

Muchas de las alteraciones morfológicas antes señaladas, se han correlacionado con trastornos a corto y a largo

plazo de la conducta. Entre otras alteraciones puede mencionarse un retraso significativo de la conducta de nado, juzgada esta por la medición de la posición de la cabeza, de los miembros anteriores y del tipo de nado que los animales presentan (Salas, 1972). Asimismo, se ha señalado un retraso en la capacidad de los animales para colgarse, trepar y regresar al nido (Altman y col., 1971). Con relación a la ejecución de patrones de conducta compleja de gran -- plasticidad, se sabe que la desnutrición perinatal produce a largo plazo una reducción de la capacidad exploratoria, de la habilidad para aprender y de la conducta maternal -- (Biel, 1938; Barnes y col., 1966; Fraňková, 1971; Levitsky y Barnes, 1972; Smart, 1974; Salas y Torrero, 1979). En experimentos similares, se ha encontrado un incremento significativo de la agresividad y de la conducta emocional medidas por la frecuencia de intentos de ataque, por la cantidad de bolos defecados, de orina eliminada y por la frecuencia de los períodos de inmovilización (congelamiento), observados después de aplicar un estímulo sorpresivo dentro de un campo abierto (Cowley y Griesel, 1964; Sobotka y col., 1974; Salas y Torrero, 1979).

DESARROLLO DE LOS SISTEMAS CORTICALES AFERENTES EN
LA DESNUTRICION NEONATAL

Sistemas Sensoriales Específico e Inespecífico

Estudiando los efectos de la desnutrición experimental en ratas recién nacidas, se ha encontrado que la privación diaria por 12 horas del día 1 al 20 postnatales, causa un decremento significativo en la aparición de respuestas secundarias que siguen a los potenciales primarios provocados por la aplicación de choques eléctricos al nervio ciático. Este efecto es más marcado en los primeros 15 días --- postnatales y posteriormente aunque reducido aún persiste en los animales adultos (Salas y Cintra, 1973; Forbes y col., 1975).

Evaluando el desarrollo de la corteza sensitivomotora y de las aferencias a la misma en la rata, mediante el empleo de técnicas de microscopía de luz y electrónica, así como del registro de los potenciales evocados en la superficie cortical por la estimulación eléctrica del nervio ciático (Purpura, 1962; Anokhin, 1964; Rose y Lindsley, 1968), se sabe que el sistema inespecífico talamocortical provee--- nientemente de la formación reticular mesencefálica y de los núcleos de la línea media del tálamo, madura precozmente con respecto al sistema específico proveniente de los núcleos laterales del mismo. Por otra parte, también se ha señalado que durante las primeras 48 horas que siguen al nacimien

to en el gato y en la rata, solamente es posible registrar desde la superficie del manto cortical, un potencial evocado de larga latencia y de caracter negativo asociado al desarrollo del sistema inespecífico polisensorial (Purpura, 1962). Después de este breve período, el potencial evocado adquiere una configuración bifásica positivo-negativa de menor latencia, seguida de respuestas secundarias de configuración y latencia variable (Purpura, 1962; Anokhin, 1964; Rose y Lindsley, 1968).

Mediante el empleo del modelo experimental de las células piramidales grandes del área occipital de la corteza cerebral, teñidas con la técnica rápida de Golgi y lesionando en unos casos el cuerpo caloso y en otros los globos oculares, se ha encontrado que durante el desarrollo ontogenético de la rata y el conejo, el sistema de las aferencias callosas termina conectándose con las dendritas oblicuas, mientras que el sistema específico geniculocortical, se conecta con las tres quintas partes inferiores de la dendrita apical y con parte de las dendritas basales (Globus y Scheibel, 1967a; Globus y Scheibel, 1967b; Valverde 1967). Asimismo, que el sistema inespecífico retículo-tálamo cortical, parece conectarse con la porción superior de la dendrita apical y las dendritas terminales de las mismas neuronas (Scheibel y Scheibel, 1958; Salas, 1980). Recientemente se ha publicado que ratas privadas de alimento durante 12 horas diarias del día 1 al 23 postnatales, muestran una mayor reduc--

ción en el número de las espinas dendríticas, en el área - del árbol dendrítico de las células piramidales grandes de la corteza cerebral donde proyecta el sistema inespecífico, en comparación al decremento en espinas observado en las zonas de proyección de los sistemas calloso y específico (Salas, 1980).

Todo este grupo de evidencias parece guardar una estrecha correlación con el concepto de que durante el desarrollo cerebral, existe un crecimiento heterocrónico de las estructuras neuronales (Anokhin, 1964; Jacobson, 1978). Además congruente con este concepto está el que el desarrollo del sistema inespecífico polisensorial, se anticipa el crecimiento de las aferencias que transmiten información específica hacia estructuras telencefálicas. Particular interés para los fines de este trabajo tiene el enfatizar que la desnutrición neonatal experimental en la rata, parece ejercer una acción nociva más importante sobre los sistemas formados por múltiples neuronas tipo sistema inespecífico talamocortical, que sobre sistemas oligo-sinápticos tipos sistema talamocortical específico (Salas y Cintra, 1973, 1975; Forbes y col., 1975; Salas, 1980).

Mecanismos de Control del Ciclo Sueño-Vigilia

Formación Reticular

La formación reticular del tallo cerebral, es una es-

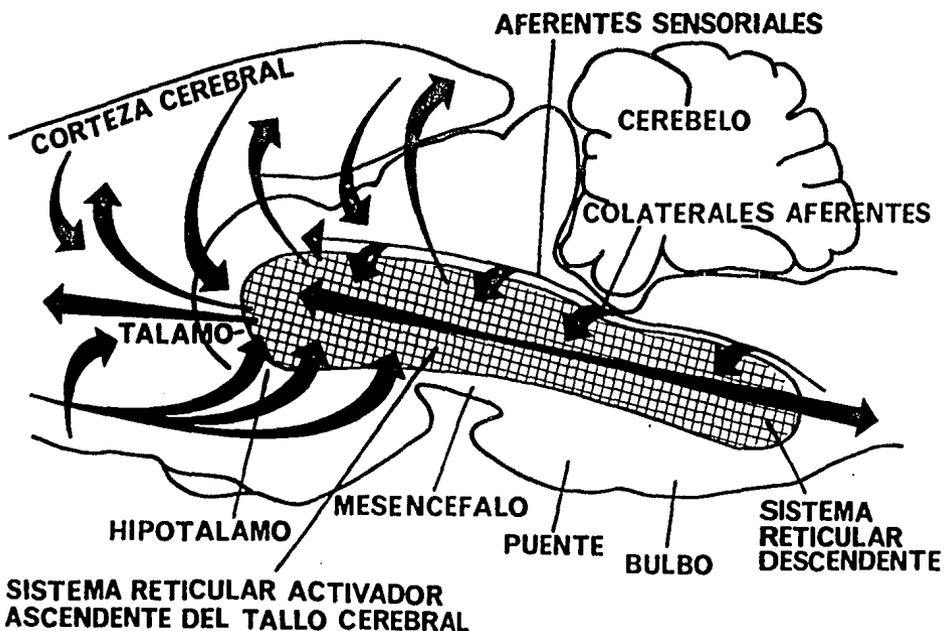


Fig. 1. Diagrama del cerebro de rata mostrando el sistema reticular del tallo cerebral (zona sombreada) y sus colaterales. En el mismo esquema puede observarse a los sistemas específico e inespecífico relevando en el tálamo y proyectando a la corteza cerebral. El esquema también muestra al sistema corticofugo que participa en el control de la transmisión aferente.

estructura multineuronal compleja que se extiende desde la porción alta de la médula espinal hasta el nivel diencefálico. Anatómicamente se le concibe como una área estructuralmente formada de agregados neuronales difusos, separados por un retículo de fibras nerviosas dispuestas en todas direcciones. La activación funcional de este sistema se lleva a cabo a través de colaterales aferentes provenientes -- de los sistemas sensoriales específicos. Estas colaterales se originan esencialmente en la vía acústica, núcleos viscerales del tracto solitario, nervio trigémino, haz espinotálámico y vía vestibular (Fig. 1). Estas colaterales parecen terminar por lo menos principalmente en las porciones laterales de la formación reticular, las que por esta razón se denominan las porciones sensoriales de la misma (Brodal, 1957). Las influencias espinales sobre la formación reticular, son mediadas a través de colaterales de las vías específicas ascendentes ya que la destrucción de estas en el mesencéfalo no evita la activación del sistema reticular ascendente por la estimulación de nervios periféricos (Lindsley y col., 1949; French y Magoun, 1952; Moruzzi y Magoun, 1949). Funcionalmente se sabe que la porción caudal de la formación reticular del tallo cerebral, facilita o inhibe los movimientos cortical o reflejamente inducidos y el tono muscular. -- También produce efectos vasculares presores y respiratorios (Brodal, 1957) y activación del electroencefalograma (EEG) (Ranson y Magoun, 1939; Sprague y col., 1948). Por el con-

trario la activación eléctrica de su porción rostral, o la activación de varias modalidades sensoriales provoca entre otros efectos, el bloqueo del ritmo alfa y la activación -- del EEG. Asimismo, cuando se interrumpe el sistema reticular activador ascendente lesionando el tegmento mesencefálico rostral, o la destrucción del diencefalo basal, se evita la activación del EEG presentándose entonces la sincronía -- del mismo, acompañado de actividad en forma de husos y ondas lentas en el registro cortical y del tálamo medial (Lindsley y col., 1949). En gatos crónicos lesionados del tegmento mesencefálico se presenta apatía, somnolencia, hipomovilidad o un estado comatoso (Lindsley y col., 1950).

Sistema Corticofugo

De otros estudios se sabe que los sistemas reticulares ascendente y descendente en su interacción con el sistema -- límbico y las proyecciones talamocorticales, juegan un papel esencial en los mecanismos que gobiernan la conducta emocional, la atención, la vigilia y el control de la entrada sensorial al SNC (Lindsley, 1957). También se conoce que a través del sistema corticofugo, a la formación reticular y la actividad de los parareceptores, es posible modificar la entrada sensorial aferente a cualquier nivel de las diversas estaciones de relevo sináptico del SNC (Hagbarth y Kerr, 1954; --

Granit, 1955; Hernández-Peón, 1955; Bremer y Stoupel, 1959; Dumont y Dell, 1960; Guzmán-Flores y col., 1960; Alcaraz y col., 1962). Este sistema corticofugo de control es usualmente de carácter negativo, aunque también pudiera ser positivo, ya que se sabe que la estimulación reticular, es capaz de facilitar los potenciales evocados en el tálamo y la corteza cerebral (Bremer y Stoupel, 1959; Dumont y Dell, 1960).

La conducta de sueño, constituye una de las actividades cíclicas adaptativas más representativas de la función cerebral y como tal, pudiera servir como modelo experimental para evaluar los efectos nocivos, provocados por la privación neonatal de nutrientes. Asimismo, debido a que en los últimos años se ha establecido que el sistema multineuronal retículo tálamo cortical, participa importantemente en la regulación de esta conducta, podría anticiparse que dada la gran susceptibilidad de los sistemas polisensoriales a la privación neonatal de alimento, fuere altamente probable el encontrar alteraciones en las características funcionales de la conducta del sueño.

Núcleos del Rafe

En el control del sueño y la vigilia además del sistema reticular activador ascendente, se sabe de la existencia en la porción inferior del sistema reticular de los núcleos del rafe. Se distinguen 8 núcleos que incluyen el obscuro,

pálido, central superior, del puente, dorsal, linear intermedio y linear rostral. Las conexiones aferentes a estos núcleos provienen de las áreas sensitivo-motora (Brodal y col., 1960 a y b) y visual (Escobar y col., 1963), así como del núcleo fastigial del cerebelo y de la médula espinal --- (Brodal y col., 1960 a y b). Las conexiones eferentes van a la porción rostral del mesencéfalo, putamen, globo pálido, núcleo caudado y a los núcleos anteriores del tálamo. Asimismo, caudalmente conectan con los segmentos cervicales y dorsales de la médula espinal, y con los núcleos fastigial y dentado del cerebelo (Brodal y col., 1960 a y b).

Locus Coeruleus

Formando parte del mecanismo de control del sueño y vigilia, también se encuentra el locus coeruleus. Este núcleo está ubicado en el nivel protuberancial alto dentro del sistema reticular y se encuentra formado por neuronas que contienen noradrenalina. Se conecta con los núcleos vagales bulbares y con los centros respiratorios. Sus axones unidos a los de otras neuronas noradrenérgicas de la formación reticular lateral, del puente y del mesencéfalo, forma parte del haz medio del cerebro anterior que asciende hacia el hipotálamo, tálamo, amígdalas, circunvolución del cíngulo, tuberculo olfatorio y posiblemente la corteza cerebelosa. Tiene conexiones también con las motoneuronas de los músculos del --

Tabla I. Correlación de diversas estructuras del SNC con las fases del ciclo de sueño-vigilia en la rata.

V

Formación reticular del tallo cerebral

La estimulación de la formación reticular bulbar medial, tegmento pontino y mesencefálico, hipotálamo -- dorsal y subtalamo produce abolición de la sincronización del EEG y aparición de actividad de voltaje bajo y rápido.

Moruzzi y Magoun, (1949) Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1: 455-473.

Núcleos mesencefálicos del rafe mediales, dorsales o ambos

La lesión produjo aumento de la actividad de vigilia en la rueda libre, campo abierto, aumento de la reactividad a estímulos nuevos y cambios del medio ambiente. Y deficiencia en la adquisición y retención de respuestas condicionadas a estímulos aversivos. La lesión de los núcleos dorsales afectaron poco los parámetros conductuales estudiados.

Srebro y Lorens, (1975) Brain Res., 89: 303-325.

Núcleos dorsal y medial del rafe

La lesión de los núcleos del rafe medial aumenta la actividad locomotora y produce el 82% de reducción del contenido de 5HT en el hipocampo, por lo tanto, la reducción de 5HT en el hipocampo se relaciona con el aumento de actividad en el grupo con lesión en los núcleos mediales. La lesión de los núcleos -- del rafe dorsal no aumenta la actividad locomotora.

Jacobs y col., (1974) Brain Res., 79: 353-361.

Núcleos mesencefálicos del rafe

La lesión de los núcleos mediales del rafe produce pérdida transitoria de peso corporal, y aumento de la actividad en la propia jaula.

Kostowsky y col., (1968) Europ. J. Pharmacol., 4: 371-376.

Areas tegmentales
ventral y reticular

Las lesiones inducen hiperactividad en campo abierto o en cubierta y facilita el aprendizaje de respuesta condicionada a estímulos aversivos de 2 vías.

Le Moal y col., (1969) Physiol. Behav., 4: 567-573.
Kosner y col., (1967) J. Comp. Physiol. Psychol., 63: 452-457.

Bulbo olfatorio

La lesión facilita la adquisición de respuestas condicionadas a estímulos aversivos y aumenta la actividad en campo abierto.

Klein y Brown, (1969) J. Comp. Physiol. Psychol., 68: 107-110.

Hipocampo

La lesión no afecta la actividad en la rueda libre pero aumenta la actividad en campo abierto.

Gotsick, (1969) Physiol. Behav., 4: 587-593.
Kimble, (1963) J. Comp. Physiol. Psychol., 56: 273-283.

La lesión aumenta la actividad en la propia jaula especialmente durante las horas de oscuridad.

Jarrad, (1968), Physiol. Behav., 3: 65-70.
Kim y col., (1970), Brain Res., 19: 379-394.

Septum e Hipocampo

La lesión retarda la adquisición de respuestas condicionadas a estímulos aversivos de 1 vía pero - facilita los de 2 vías.

Altman y col., (1973), Behav. Biol., 8: 557-596.
Caplan, (1973), Behav. Biol., 9: 129-167.
Fried, (1972), Psychol. Bull., 78: 292-310.

Septum

La lesión aumenta la actividad en campo abierto dependiendo de las condiciones del estímulo, y la longitud de las sesiones de prueba.

Fried, (1972), Psychol. Bull., 78: 292-310
Gotsick; (1969), Physiol. Behav., 4: 587-593.

La lesión disminuye la actividad en la rueda libre.

Douglas y Raphelson, (1966), J. Comp. Physiol. Psychol., 62: 465-467.

SOL

Núcleos del rafe dorsal y medial	La destrucción por electrocoagulación en ratas, no alteró cualitativa ni cuantitativamente los modelos de sueño al 36° día después de la lesión, con lo que el autor concluye que la restauración del sistema de sueño es extremadamente rápida y efectiva,	Juvancz (1980) <u>Brain Res.</u> , 194: 371-376.
Rafe mesencefalico rostral	La destrucción no produjo perdida de sueño.	Bouhuys y Van Den Hoofdakker (1977) <u>Physiol. Behav.</u> 19: 535-541. Jolowiec y col., (1973) <u>Experim Neurol.</u> , 41: 670-682.
Tregmento mesencefalico dorsal y ventral	La lesión en gatos no produjo alteraciones en el SOL.	Adrien, (1977) <u>Rev. E.E.G. Neurophysiol.</u> 7: 278-283.
Núcleos del rafe anterior (dorsal, lateral y central superior)	La lesión lesión electrolítica en gatos de una semana de edad no produjo cambios en las características del sueño, mientras que la lesión en gatos de 1 a 2 meses de edad sí produjo disminución de SOL aunque el MOR presentó una mayor disminución.	Jouvet M (1969) <u>Science</u> , 163: 32-41.
Sistema del rafe	La destrucción del 80-90 % produce un estado continuo de insomnio durante los primeros 3-4 días, posteriormente se observa un poco de SOL pero la duración total de los periodos de SOL nunca excedan al 10 % del tiempo de registro.	

M O R

Formación reticular pontina
(Núcleos reticularis pontis
oralis y caudalis)

Su lesión electrofítica en gatos
suprime el sueño profundo o MOR.

Carli y Zanchetti, (1965)
Arch. Ital. Biol., 103: 751-788.
Jouvet, (1962)
Arch. Ital. Biol., 100: 125-206.

Formación reticular pontina

Su estimulación repetida en ga-
tos provoca: a) regularización
en la ocurrencia de los períodos
de MOR, e incremento tanto del
tiempo total de sueño MOR como
de la duración de los períodos
del mismo. Hubo un incremento
en el número de períodos MOR,
cuando la estimulación se apli-
có en gatos con privación de
MOR.

Monti, (1970)
Experim. Neurol., 28: 484-493.

Ocurre actividad oscilatoria en
estas neuronas, durante los epi-
sodios de movimientos oculares
rápidos inducido por anticoli-
nesterasa.

Hoshino y col., (1976)
Brain Res., 116: 125-130.

Incrementa su actividad celular
durante el sueño de movimientos
oculares rápidos en respuesta
al despertar provocado por la
aplicación de estímulos somáti-
cos auditivos y vestibulares.
La actividad de la FRP está más
relacionada con la salida motora
que con la entrada sensorial.

Siegel y McGinty, (1977)
Science, 196: 678-680.

Formación reticular pontina
y mesencefálica

La estimulación eléctrica duran-
te el SOL provoca la aparición
de MOR.

Favale y col., (1961)
Holl. Soc. Ital. Biol. Sper., 37:
265-266.
Jouvet y Michel, (1960)
C.R. Soc. Biol., 154: 636-641.
Rossi y col., (1961)
Arch. Ital. Biol., 99: 270-292.

Formación reticular mesencefálica	La actividad unitaria múltiple durante el MOR tónico es baja y durante el MOR fásico es alta.	Drucker-Colín y col., (1977) <u>Exp. Neurol.</u> , <u>57</u> : 331-341.
Hipocampo	La actividad unitaria múltiple durante el MOR tónico es alta, y durante el MOR fásico es baja.	
Puente y Mesencéfalo	Hay neuronas aisladas que no tienen actividad espontánea en V, SOL, o MOR, lo cual sugiere la existencia de un sistema neuronal especializado que solamente muestra actividad fásica.	Siegel y McGinty, (1976) <u>Science</u> , <u>193</u> : 240-242.
Amígdala	Su estimulación en ratas privadas de MOR incrementa esta fase, durante los períodos de descanso en los días de estimulación al compararlos con testigos no estimulados.	Smith y Miskiman, (1975) <u>Physiol. Behav.</u> , <u>15</u> : 17-19.
Núcleos vestibulares	Lesiones bilaterales extensas, evitan la ocurrencia de episodios de movimientos oculares rápidos durante la fase MOR del sueño en gatos.	Pompiano y Morrison, (1965) <u>Arch. Ital. Biol.</u> , <u>103</u> : 569-595.
	Su lesión electrolítica en gatos produce durante el MOR una gran espera para los eventos fásicos. Los movimientos rápidos de los ojos son pequeños y aislados y las sacudidas musculares rápidas no se presentan, aunque sí hubo pequeñas ondas PGO. Estos núcleos ejercen una influencia excitadora tónica sobre otras estructuras durante el MOR. El fascículo longitudinal medial debe ser considerado parte de una vía moduladora que recibe influencias de un marcapaso fásico localizado en otra parte del tallo cerebral.	Perenin y col., (1972) <u>Brain Res.</u> , <u>43</u> : 617-621.

Núcleos vestibulares y núcleo geniculado lateral

Hay relaciones funcionales entre estos núcleos durante el sueño desincronizado. Los episodios largos de actividad neuronal en el geniculado lateral durante el MOR, tienden a desaparecer aunque pueden observarse episodios cortos de esta actividad.

Morrison y Pompeiano, (1966)
Arch. Ital. Biol., 104: 214-230.

Núcleo geniculado lateral

Los cambios en la actividad del geniculado lateral probablemente corresponden a las ondas aisladas PGO.

Bizzi, (1966)
J. Neurophysiol., 29: 1087-1095.

Fascículo longitudinal medial

Su lesión bilateral produce disminución en la frecuencia de movimientos oculares rápidos y de ondas PGO.

Perenin y Jeannerod, (1971)
Brain Res., 32: 299-310.

Sistema caudal del rafe y núcleo del locus coeruleus

El MOR parece depender de mecanismos serotoninérgicos para su preparación y de mecanismos adrenérgicos disparados en el locus coeruleus. La destrucción de estos núcleos produce la supresión del MOR.

Jouvet (1969)
Science, 163: 32-41.

cuello, a las cuales inhibe reduciendo el tono de los múscu los correspondientes durante el sueño paradójico.

Funcionalmente la formación reticular por medio de la acción que ejerce sobre la corteza y el sistema talámico difuso, desincroniza el EEG, mantiene el estado de vigilia o provoca el despertar si el individuo se encontraba dormido (Lindsley, 1970). Los núcleos reticulares pontis caudalis que forman parte del sistema reticular del tallo cerebral, por medio de la acción que ejercen sobre la porción rostral y caudal del mesencéfalo y la corteza cerebral, produce los fenómenos electroencefalográficos y musculares del sueño paradójico. Finalmente, la formación reticular bulbar actúa produciendo sincronización del EEG, posiblemente por inhibición sobre los núcleos del sistema reticular activador (Fernández-Guardiola y col., 1973). La Tabla I resume la correlación entre diversas estructuras del SNC, con las fases del ciclo de sueño-vigilia en la rata de acuerdo con el criterio de varios autores.

Ciclo de Sueño-Vigilia y su Desarrollo en la Rata

El SNC de los mamíferos presenta sucesivamente durante el sueño, dos fases diferentes que pueden reconocerse fácilmente durante el curso de un registro poligráfico del EEG en la rata (Jouvet, 1969; Jouvet-Mounier y col., 1969). La primera fase llamada fase del sueño de ondas lentas (SOL), se caracte-

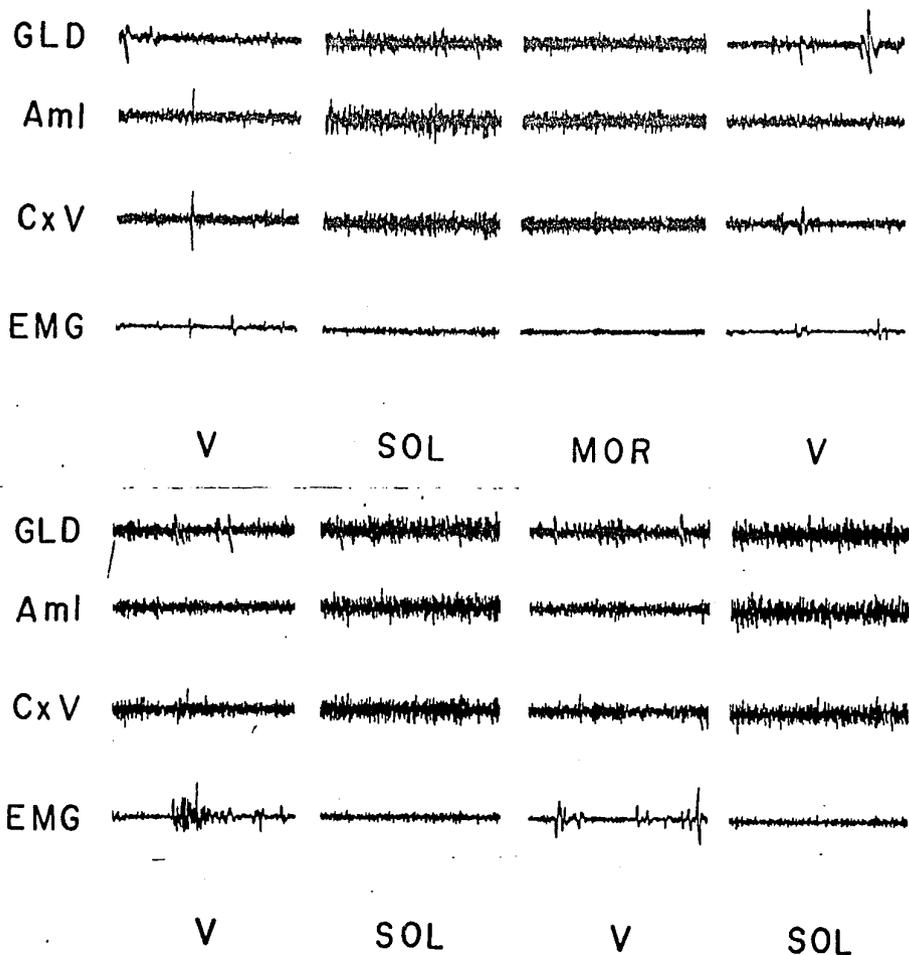


Fig. 2. Registros poligráficos tomados durante la fase diurna de una rata adulta normal mostrando un ciclo de sueño-vigilia completo (V, SOL, MOR, V) y de una rata desnutrida mostrando un ciclo de sueño-vigilia interrumpido (V, SOL, V, SOL). V, vigilia; SOL, sueño de ondas lentas; MOR, sueño de movimientos oculares rápidos; GLD, geniculado lateral derecho; --Aml, amígdala izquierda; CxV, Corteza visual; EMG, Electromiograma de los músculos en la nuca. Calibración horizontal, 3 segundos; vertical, 50 µv.

riza por la aparición de actividad eléctrica en forma de husos y de ondas lentas de alto voltaje. Esta actividad va asociada a una reducción del tono de los músculos del cuello y de una frecuencia respiratoria y cardíaca reducidas. La segunda fase denominada fase de sueño paradójico o de movimientos oculares rápidos (MOR), se caracteriza por la aparición de ondas de bajo voltaje y alta frecuencia que van asociadas a una pérdida del tono de los músculos del cuello, y a contracciones musculares esqueléticas acompañadas por movimientos conjugados de los ojos, e irregularidad en la frecuencia respiratoria y cardíaca (Fig. 2). Esta secuencia simple de fases electrocorticográficas pudiera ser de la misma complejidad que la observada en el hombre, para algunas áreas de la neocorteza de la rata (Timo-Iaria y col., 1970).

Durante el desarrollo cerebral estas 2 fases del sueño siguen una clara secuencia de maduración. Así durante los primeros 10 días de la vida postnatal en la rata, la cantidad de MOR es muy alta alcanzando un promedio cercano al 72% (tiempo promedio que pasa el animal en MOR). La duración media del MOR (duración promedio de los períodos ocurridos durante el día) se acortadurante los primeros días del nacimiento, pero aumenta después del séptimo día. La aparición de ciertos patrones conductuales tales como el acicalamiento y la ingestión de alimento, puede influir sobre la duración de la vigilia y el sueño, particularmente durante los primeros días de edad. Después de los 10 a 12 días postnatales, la cantidad de tiempo pasado en MOR durante 24 horas disminuye permaneciendo estable su duración media. El porcentaje de tiempo total pasado en SOL por día,

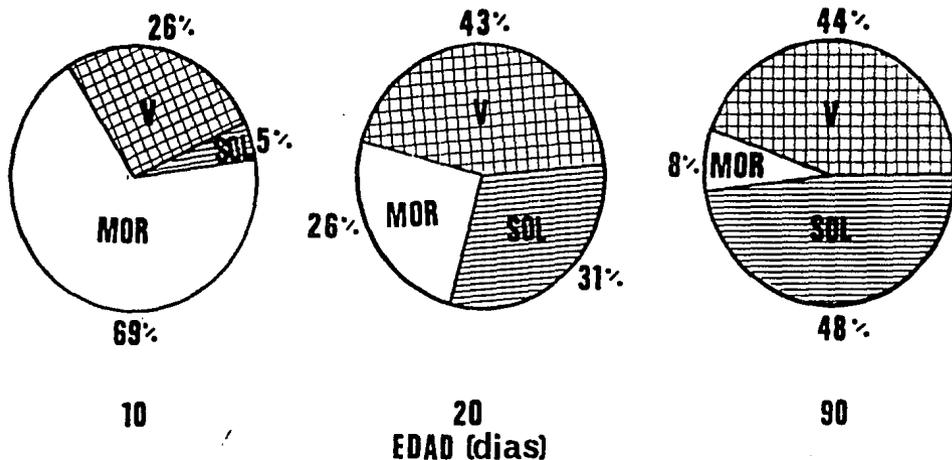


Fig. 3. Porcentaje normal de tiempo pasado en cada una de las fases del ciclo de sueño - vigilia a diferentes edades del desarrollo en la rata. Nótese a los 10 días el incremento en el porcentaje de MOR, y la menor proporción de SOL y V. A los 20 días de edad el MOR decrece aumentando el SOL y V. En el estado adulto (90 días de edad) el MOR está muy reducido, incrementándose el SOL y la V. (modificado de Jouvet-Mounier y col., (1969).

aumenta en proporción inversa al MOR, el número de períodos de SOL (número de veces en que el animal cae en SOL) y su duración media aumentan progresivamente. Después del día 11 de edad y hasta un poco antes del destete, estos cambios se hacen más pronunciados, particularmente el incremento en el porcentaje de SOL. En la rata adulta el porcentaje de cada uno de estos estados es de 43.6 % para la vigilia, --- 47.9 % para el SOL y 8.5 % para el MOR (Jouvet-Mounier y col., 1969) (Fig. 3). Asimismo, la duración del ciclo sueño-vigilia (entendiéndose por duración del ciclo sueño-vigilia el intervalo de tiempo que existe entre el inicio de una vigilia, SOL hasta el final del MOR) alcanza un valor aproximado de 9.6 minutos para la fase diurna y 12.8 minutos para la nocturna (Gaillard y Tuglular, 1976).

Efectos Agudos de la Desnutrición sobre el Sueño

En los últimos años, se han definido con relativo detalle los efectos que provoca la privación total y aguda de alimento sobre las fases de MOR, de SOL y el estado de vigilia en la rata adulta (Jacobs y McGinty, 1971). Así en gatos con electrodos crónicamente implantados y privados en forma aguda de alimento, se observa inicialmente un increment

to progresivo de la vigilia y un decremento en la cantidad total de sueño. Entre los 6 y los 11 días de ayuno, desaparecen totalmente los ciclos de sueño precediendo el MOR al SOL. Cuando el sueño ha desaparecido, el animal deja de comer espontáneamente a pesar de ofrecérsele alimento manualmente, ocurriendo la muerte durante el curso de las siguientes 24 horas. En animales a los que se rehabilita en el comienzo de éste periodo el porcentaje del MOR aumenta más que el correspondiente al SOL, para después de 1 a 2 días, volver a sus niveles de normalidad (Jacobs y McGinty, 1971).

EXPERIMENTOS SOBRE EL SUEÑO EN LA DESNUTRICION
NEONATAL

Estudio Experimental

La información relacionada con los efectos a largo plazo provocados por la privación perinatal de nutrientes, es escasa y aún no concluyente dados los diversos procedimientos y períodos de desnutrición empleados (Leathwood y col., 1974; Benešová y Dyntarová, 1975; Forbes y col., 1976-1977; Rojas-Ramírez y Posadas-Andrews, 1977; Ruiz y Salas, 1979; Drucker-Colín, 1981). Sobre la hipótesis de un posible efecto a largo plazo provocado por la desnutrición neonatal, sobre la actividad del sueño, hemos llevado a cabo un estudio analizando los registros poligráficos de la actividad de sueño y de los patrones de conducta mostrados durante los períodos de vigilia, en ratas adultas Wistar normales y en las

que fueron desnutridas durante el período de la lactancia.

Metodología

La desnutrición se llevó a cabo del día 3 al 24 postnatales, colocando a la mitad de la camada 12 horas con una madre normal y 12 horas en una incubadora mantenida a 27-28°C sin comida ni agua disponibles. En relación a los animales control, se les tomó diariamente del nido junto con los de otras camadas y se les colocó en una incubadora a 27-28°C durante 4 minutos, regresándolos al nido con la madre después de esta maniobra. A partir del día 24 postnatal, se alimentó a los animales de ambos grupos con agua y alimento (Chow Purina) ad libitum incluyendo el período experimental y se les mantuvo a \pm 24°C con ciclos de 14 horas de luz y 10 horas de obscuridad. Los registros poligráficos se obtuvieron del área visual de la corteza cerebral, del cuerpo geniculado lateral, de la amígdala y de los músculos de la nuca. Tanto para los registros de la fase diurna como para los de la nocturna, se emplearon distintos grupos de ratas macho adultas (160 días de edad). Así en la fase diurna se registraron 16 animales durante 4 días consecutivos cada uno. En cambio en la fase nocturna se utilizaron 10 animales registrados solamente durante 2 días consecutivos. El peso promedio de los animales testigo fue de 378 gr., mientras que el correspondiente a los desnutridos fue de 263 gr. Durante los registros diurnos como en los nocturnos el interior de la cámara de registro (30X40X35 cm.) se mantuvo iluminada con un foco de 6 watts, atenuando al máximo su intensidad para permitir la medición de la conducta. La cámara de registro se mantuvo todo el tiempo en el interior de un cuarto oscurecido y amortiguado al ruido.

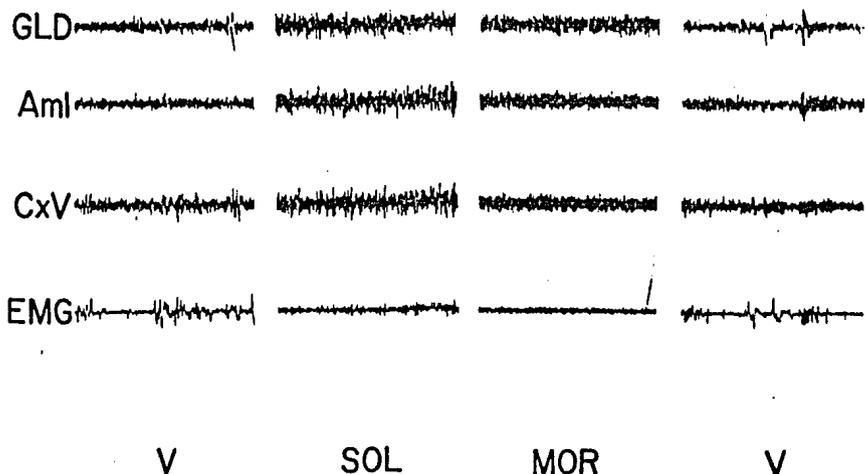


Fig. 4. Registro poligráfico típico de un ciclo de sueño-vigilia completo en la rata adulta normal registrado durante la fase diurna, mostrando la actividad eléctrica registrada en cada una de las áreas de donde se tomaron los registros. V, vigilia; SOL, sueño de ondas lentas; MOR, sueño de movimientos oculares rápidos. GLD, geniculado lateral derecho; AmI, amígdala izquierda, CxV, corteza visual, EMG, electromiograma de los músculos del cuello. Calibración horizontal, 5 segundos; vertical, 50 μ v.

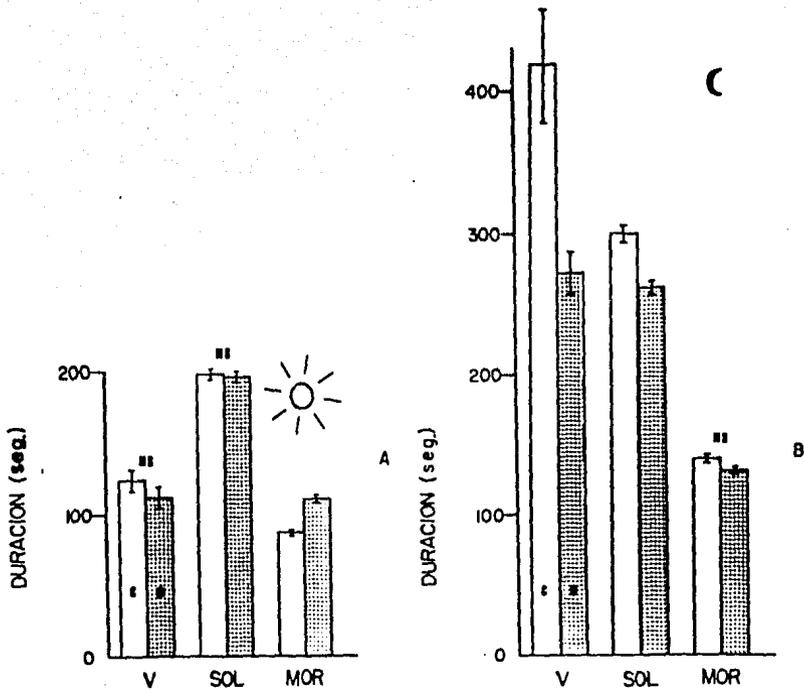


Fig. 5. En A, se muestra el resultado de la duración de las fases de sueño en los registros diurnos de 4 días consecutivos de ratas control y de ratas adultas que fueron desnutridas durante la infancia. Obsérvese que el grupo experimental presenta un aumento significativo ($p < 0.05$) de la duración promedio de la fase de MOR sin cambios significativos ($p > 0.05$) en las duraciones de V y de SOL al compararlo con el grupo control. En B, se muestra el resultado de la duración de las fases del ciclo de sueño-vigilia durante los registros nocturnos de 2 noches consecutivas de ratas control y desnutridas. Obsérvese que hubo un incremento significativo ($p < 0.05$) de V y ($p < 0.01$) de SOL en los controles, la diferencia en la duración de MOR no fué significativa ($p > 0.05$) al compararlos con los desnutridos. También hubo un incremento en la duración de la vigilia tanto del grupo control como del desnutrido con respecto a los valores de la misma encontrados durante la fase diurna, la duración del SOL siguió la misma tendencia que la V pero en menor proporción. V, Vigilia; SOL, sueño de ondas lentas; MOR, sueño de movimientos oculares rápidos; C, control; D, desnutridas; ☀, fase diurna, ☾, fase nocturna.

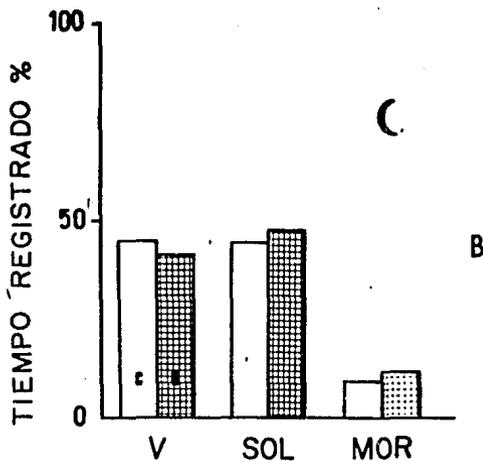
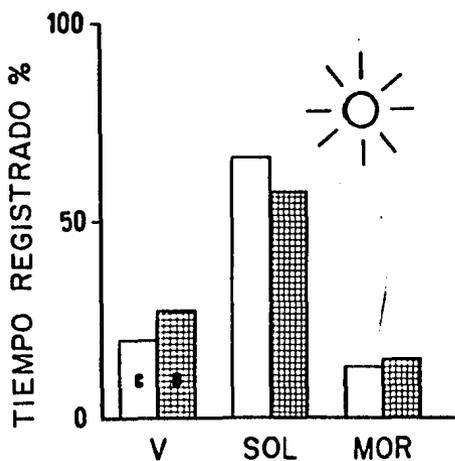


Fig. 6A. Porcentaje de tiempo que pasan los animales de ambos grupos en cada fase del ciclo de sueño-vigilia en los registros diurnos. Obsérvese que el animal desnutrido pasa más tiempo en V y menos en SOL en comparación con el control, en cuanto al MOR la proporción es casi la misma. Fig. 6 B. Porcentaje de tiempo que pasan los animales control y desnutridos en cada fase del ciclo de sueño - vigilia durante la noche. Obsérvese que el animal control presenta una mayor proporción de V y un ligero decremento de SOL al compararlo con el grupo desnutrido, el MOR continuó presentándose en la misma proporción en ambos grupos.

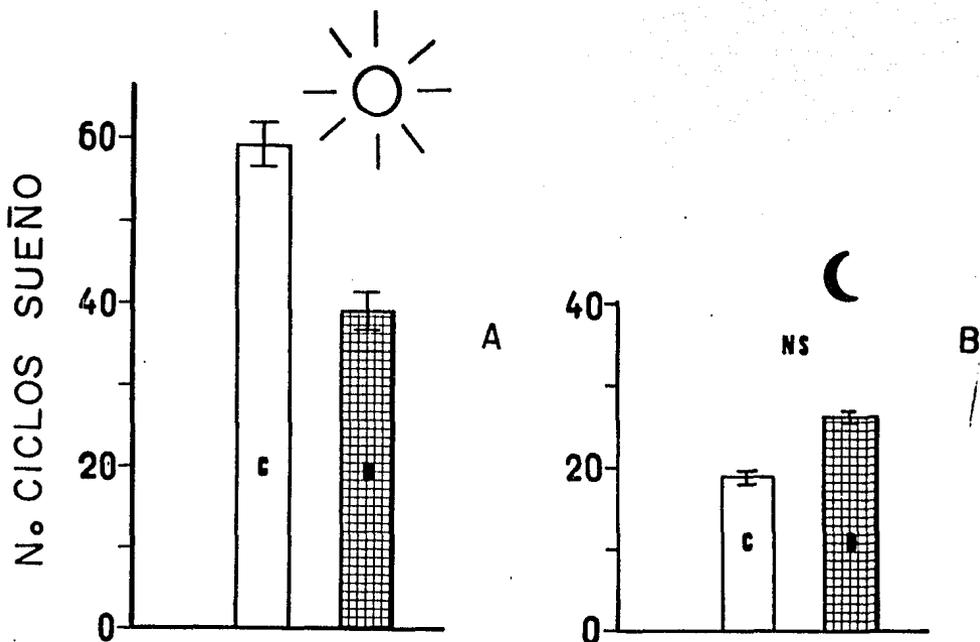


Fig. 7A, Número total de ciclos completos de sueño - vigilia que presentaron ambos grupos experimentales durante la fase diurna. Nótese que el grupo desnutrido muestra una reducción significativa ($p < 0.001$). Fig. 7B, Número total de ciclos completos de sueño-vigilia que presentaron ambos grupos experimentales durante la fase nocturna. Nótese que el grupo desnutrido presenta un incremento aunque éste no fué significativo ($p > 0.05$).

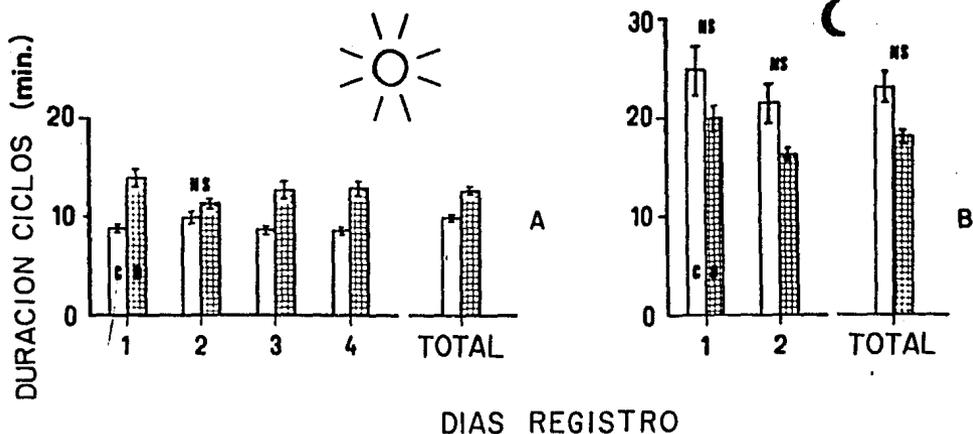


Fig. 8. En A, se muestra la duración total promedio del ciclo de sueño-vigilia en animales controles y desnutridos en la fase diurna. Nótese que el grupo desnutrido tiene ciclos significativamente ($p < 0.001$) más duraderos que el grupo control. En B, se muestra la duración total promedio del ciclo de sueño-vigilia en animales controles y desnutridos en la fase nocturna. Nótese que el grupo desnutrido tiene ciclos menos duraderos que los del grupo control, aunque esta diferencia no fué significativa ($p > 0.05$).

Resultados Experimentales

La figura 4, muestra un registro poligráfico típico de las áreas cerebrales señaladas durante la fase de V, de SOL y de MOR del ciclo sueño-vigilia. En el registro diurno llevado a cabo de las 10:00 a las 18:00 horas durante 4 días consecutivos (Fig. 5a), se encontró que la duración de las fases del sueño, no mostró diferencias significativas para el caso de la V y del SOL cuando se comparó con el grupo testigo ($p > 0.05$). En cuanto a la duración de la fase de MOR, se encontró que los animales desnutridos mostraban una duración mayor que los testigos ($p < 0.05$). En ambos grupos experimentales de las 3 fases del ciclo, la fase de SOL tuvo valores mayores, seguida de la fase V y de MOR.

La medición del porcentaje de tiempo que pasan los animales de ambos grupos en cada fase del ciclo de sueño-vigilia a lo largo de los 4 días de registro, indicó que el animal desnutrido pasa más tiempo en V. En cuanto al SOL, los controles muestran mayor porcentaje y finalmente en relación al MOR la proporción es casi la misma (Fig. 6a).

En cuanto al número total de ciclos completos medidos de MOR a MOR en ambos grupos experimentales durante los 4 días de registro, puede observarse que el grupo desnutrido presenta una reducción significativa ($p < 0.05$) comparada con el grupo testigo. Paralelamente a este hallazgo y aunque no se ilustra en la figura, se encontró que el grupo desnutrido presentó una mayor proporción de ciclos de sueño-vigilia rotos o incompletos. (Fig. 7a).

En relación a la duración promedio del ciclo sueño-vigilia en cada uno de los días de registro, puede observarse que en general el grupo desnutrido tiene significativamente ciclos más duraderos que el testigo (Fig. 8a).

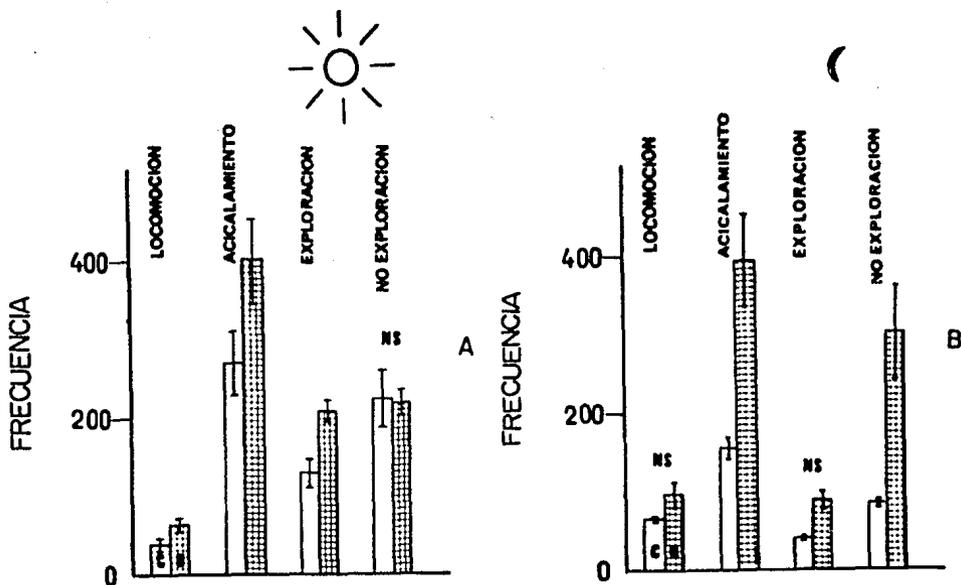


Fig. 9 En A, se muestra la frecuencia de los diferentes patrones de conducta observados durante los períodos de vigilia en ambos grupos experimentales durante la fase diurna ☀. Puede observarse que el animal desnutrido presentó un incremento significativo ($p = 0.014$) de la locomoción, de la conducta exploratoria y ($p = 0.047$) del acicalamiento, en cuanto a la conducta no exploratoria la diferencia no fué significativa ($p = 0.522$). En B, se muestra la frecuencia de los diferentes patrones de conducta observados durante los períodos de vigilia en ambos grupos experimentales durante la fase nocturna 🌙. Puede observarse que el animal desnutrido presentó un aumento significativo ($p = 0.032$) de acicalamiento y ($p = 0.008$) de conducta no exploratoria y un aumento no significativo ($p = 0.452$) de locomoción y ($p = 0.095$) de conducta exploratoria comparándolos con el animal normal. Prueba de U de Mann-Whitney.

Cuando se obtiene el total de la duración de los ciclos a lo largo de los 4 días, puede confirmarse la misma tendencia observada diariamente ($p < 0.01$).

Con relación a los patrones de conducta ocurridos durante los períodos de vigilia (Fig. 9a), la conducta de acicalamiento y la de locomoción se presentaron ligeramente con mayor frecuencia en el grupo desnutrido que en el control. Asimismo, las conductas exploratorias (husmeo, exploración en bipedestación, atención y escarbar) también fueron significativamente más frecuentes ($p < 0.05$) en el animal desnutrido. Con respecto a la conducta no exploratoria (comer, beber, acomodarse, mover la cabeza, etc.) no hubo diferencias significativas entre los dos grupos experimentales.

En relación a los registros poligráficos obtenidos en la fase nocturna llevada a cabo de las 19:00 horas a las -- 3:00 horas, se observó (Fig. 5b) que con respecto a la duración de las fases del ciclo sueño-vigilia, la V y el SOL most traron valores mayores que el control, que fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$ y < 0.01 respectivamente), mientras que no hubo diferencias significativas para el caso de MOR ($p > 0.05$). De las 3 fases del ciclo, la fase de V tuvo valores mayores seguida de la fase de SOL y finalmente de la de MOR en ambos grupos experimentales.

La medición del porcentaje de tiempo que se pasan los animales en cada fase del ciclo sueño-vigilia a lo largo de las 2 noches de registro, indicó que el animal desnutrido

pasa menos tiempo en V. En cuanto al SOL, los desnutridos - muestran un ligero incremento en el porcentaje, siendo casi nula la diferencia en cuanto a la fase de MOR en ambos grupos experimentales (Fig. 6b).

En cuanto al número total de ciclos de sueño-vigilia completos durante las 2 noches de registro, puede observarse que el grupo desnutrido tiene cierta tendencia a presentar un mayor número de ciclos aunque esta diferencia no resultó ser significativa ($p > 0.05$) comparada con el grupo -- testigo (Fig. 7b).

En relación a la duración promedio del ciclo sueño-vigilia (Fig. 8b) puede observarse que el grupo desnutrido -- tiene ciclos menos duraderos que el grupo control, aunque - esta diferencia no fué estadísticamente significativa ($p > 0.05$) en ninguno de los días de registro, ni tampoco reuniendo los valores de los 2 días de registro.

Con relación a la frecuencia de los patrones de conducta ocurridos durante los períodos de vigilia, los animales - del grupo desnutrido presentaron conductas de acicalamiento y no exploratorias significativamente más frecuentes que las del grupo control ($p < 0.05$). Sin embargo las conductas de locomoción y exploratoria (Fig. 9b) ocurrieron ligeramente - con mayor frecuencia en el grupo desnutrido que en el grupo control, aunque estas diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$).

Discusión de Resultados

Los resultados obtenidos sugieren que la privación -- neonatal de alimento, produce un efecto a largo plazo sobre la función cíclica del sueño de la rata. Este efecto parece deberse a una interferencia con el proceso de crecimiento de las estructuras que regulan esa función, durante el período de mayor sensibilidad cerebral.

Resultados Electrofisiológicos. Fase Diurna

Los hallazgos presentados, indican que el grupo desnudado durante el período de la lactancia durante la fase -- diurna de los registros permanece mayor tiempo en vigilia, presenta un menor número de ciclos sueño-vigilia completos, una reducción en el porcentaje total del SOL sin cambio en su duración promedio, y un incremento en la duración promedio de la fase de MOR. Asimismo, la duración de los ciclos de sueño-vigilia fué mayor que en el grupo testigo a lo largo del período estudiado. Estos resultados son parcialmente similares a los reportados previamente por otros autores -- (Rojas-Ramírez y Posadas-Andrews, 1977), en el sentido de que en ratas desnudadas durante el período inmediato al destete, se encuentra durante la fase diurna del registro un incremento en la pro-

porción de la vigilia y un fraccionamiento de los ciclos de sueño-vigilia. En cambio en otro estudio similar empleando desnutrición pre y postnatal, no se encontró diferencia alguna ni en la proporción ni en la duración de la vigilia - (Forbes y col., 1977). Desafortunadamente dentro de la escasa información disponible, no hay antecedentes relativos a los posibles mecanismos del incremento en la vigilia. A reserva de abundar acerca de algunas posibilidades sobre el punto al discutir los hallazgos conductuales, es probable - que este efecto sea debido a un posible daño difuso causado por la desnutrición, sobre algunas estructuras límbicas y - del tallo cerebral que regulan la conducta durante la vigilia.

Resultados Electrofisiológicos. Fase Nocturna.

Con relación al registro poligráfico de la fase nocturna, en el presente trabajo se encontró un incremento significativo en la duración de la vigilia tanto del grupo control como del desnutrido, con respecto a los valores de la misma encontrados durante el registro diurno. Asimismo, la duración de la fase de SOD siguió la misma tendencia de la fase de V, pero en menor proporción. Por otra parte en el animal desnutrido se encontró un incremento en el número de

ciclos de sueño-vigilia completos con respecto al control. El aumento de la vigilia en mayor proporción en el grupo control que en el desnutrido durante la fase nocturna, quizás pudiera guardar cierta relación con los hábitos alimentarios, la evitación de los depredadores y el incremento de la actividad locomotora y exploratoria típica de la especie, que se ve confirmada con el mayor decremento en el número de ciclos completos en el grupo control con respecto al grupo desnutrido. En otras palabras, los hallazgos presentados parecen indicar que durante la fase nocturna, el animal desnutrido aumenta su vigilia en menor proporción que el animal normal y además duerme con ciclos completos en mayor proporción que el animal testigo. Por otra parte si se toma en consideración la duración del ciclo sueño-vigilia durante la fase nocturna, puede observarse que en ambos grupos experimentales, el ciclo tendió a durar casi el doble comparado con el de la fase diurna. Asimismo, aunque sin ser significativa se encontró que la duración de los ciclos del grupo desnutrido tendió a durar menos que la del grupo testigo, lo cual sugeriría una inversión de la duración de los ciclos sueño-vigilia en el animal desnutrido. Esto es, que los ciclos durarían más durante la fase diurna y menos durante la nocturna.

Desde el punto de vista funcional y en base de los hallazgos anteriores, parecería que el grupo desnutrido mostrara tanto durante la fase diurna como en la nocturna, signos

francos de alteración de la actividad sueño-vigilia. En efecto durante el día porcentualmente pasa más tiempo despierto, cuando se duerme sus ciclos son de mayor duración y se ven interrumpidos con mayor frecuencia con respecto al animal normal. Por el contrario durante la fase nocturna, aunque aumentando su vigilia esta es menor que la del testigo, cuando se duerme sus ciclos duran menos y se ven menos interrumpidos en su aparición y desarrollo que en el grupo control.

Con relación a la disminución en el porcentaje de la fase de SOL, de la ausencia de diferencias en su duración promedio y del incremento en la duración promedio de la fase MOR aquí mencionadas para el registro diurno, existe una franca contradicción con los estudios existentes (Rojas-Ramírez y Posadas-Andrews, 1977; Forbes y col., 1977). En el presente no es posible ofrecer una explicación satisfactoria a las diferencias aquí encontradas, quizás el diferente procedimiento para desnutrir a los animales, la edad y el sexo que los otros autores no especifican, las alteraciones en la relación madre-hijo que acompañan a los métodos de desnutrición empleados (Wiener y col., 1977; Salas y Torrero, 1979), las condiciones de iluminación continua utilizados para obtener los registros de la fase diurna y nocturna (Borbély y Neuhaus, 1978), etc., pudieran estar relacionados con las diferencias encontradas. Por otra parte se conoce que las lesiones electrofólicas y químicas con 5, 7-hidroxitriptamina de los núcleos mediales del rafe provocan insomnio y una reducción de las fases de SOL y MOR que se correlacionan ampliamente con los resulta-

dos aquí presentados. Las lesiones electrolíticas mencionadas, frecuentemente se asocian a una reducción en el contenido de serotonina del tallo cerebral. Esta secuencia de efectos es la más difundida (Bouhuys y Van Den Hoofdakker, 1977; Jalowiec y col., 1973; Jacobs y McGinty, 1971; Jouvét y col., 1969). Sin embargo estudios más recientes (Adrien, 1977; Bouhuys y Hoofdakker, 1977; Juvancz, 1980), empleando lesiones electrolíticas limitadas de los núcleos del rafe, no han mostrado tal reducción en la proporción de SOL y MOR -- aunque sí una reducción significativa en el contenido de serotonina del tallo cerebral, y un incremento pasajero de la locomoción e insomnio. Los resultados aquí presentados están de acuerdo con la primera postulación, debido a que la privación de nutrientes produce lesiones difusas y amplias en el SNC como fueron las llevadas a cabo por esos autores (Jalowiec y col., 1973; Jacobs y McGinty, 1971). Asimismo, pudieran relacionarse con un reporte previo que señala un retraso en la maduración bioquímica del tallo cerebral, producido por la desnutrición neonatal (Carli y Zanchetti, 1965). En relación a este último punto, en un estudio morfológico reciente (Levitt y Moore, 1978) se señala que al nacimiento en la rata, la mayor parte de los núcleos del rafe aún no están completamente fusionados en la línea media. La fusión termina alrededor del día 6 postnatal, de tal manera que los grupos nucleares mesencefálicos se fusionan en el día 1 postnatal, los pontinos en el día 3 y los bulbares en el día 6 -

después del parto. En el caso de los experimentos aquí ---
presentados, podría especularse que en vista de la coinci--
dencia temporal entre la secuencia de fusión de los núcleos
del rafe y la privación experimental de nutrientes, pudie--
ra quizás ocasionarse una interferencia en el proceso de ma--
duración de los núcleos del rafe, que sería responsable de
algunos de los efectos a largo plazo provocados sobre el ci
clo del sueño. Para validar esta afirmación se requerirá --
de la comprobación de tal alteración morfológica a nivel --
del tallo cerebral.

Resultados Conductuales, Fases Diurna y Nocturna

La medición de diferentes patrones de comportamiento
durante la fase de vigilia tanto en el grupo control como en
el denutrido, reveló que éste último durante la fase diurna,
presentaba un incremento de la locomoción, del acicalamiento
y de la conducta exploratoria, sin alteración en la propor--
ción de la conducta no exploratoria. De estos patrones con--
ductuales, el más frecuente fué el acicalamiento, seguido de
la conducta no exploratoria, de la exploratoria y finalmente
de la locomoción. Asimismo, durante la fase nocturna, se en
contró que el patrón conductual más frecuente fué el acicala
miento, seguido de la conducta no exploratoria, la locomo---

ción y la conducta exploratoria. En todos los casos estudiados el grupo desnutrido mostró un mayor puntaje en la frecuencia de las conductas consideradas.

De acuerdo con estos hallazgos resulta claro que existen diferencias importantes entre el comportamiento de los animales durante la fase diurna y la nocturna. Así el animal normal durante la fase nocturna incrementa su locomoción, el acicalamiento, sin cambio aparente en la exploración y con un decremento en la conducta no exploratoria. Por el contrario, el animal denutrido aumenta poco su locomoción mostrando en cambio un gran incremento en el acicalamiento y la conducta no exploratoria; la conducta exploratoria se reduce ligeramente. En general estos resultados están de acuerdo con las alteraciones electrofisiológicas que se presentan en el ciclo de sueño-vigilia, en el sentido de que durante la fase nocturna en ambos grupos experimentales aumenta la vigilia. Este último fenómeno en ambos grupos se correlaciona con un incremento en el acicalamiento y la locomoción. Sin embargo particularizando al grupo desnutrido, el incremento en la vigilia estaría ligado más importantemente al incremento en el acicalamiento, y en la ejecución de conducta no exploratoria y en menor cuantía el incremento en la locomoción. En cambio, en el grupo control la vigilia se correlacionaría esencialmente con el aumento en el acicalamiento y la locomoción.

Posibles Centros de Integración

Aunque existe poca información con relación a los mecanismos neurales involucrados en la producción de las alteraciones conductuales aquí presentadas, sin embargo se sabe que varias estructuras del SNC ejercen una acción funcional importante en su generación.

Núcleos del Rafe

Los núcleos mediales del rafe , parecen jugar una parte importante en la modulación del nivel de la actividad locomotora, en la respuesta del animal a un estímulo novedoso y en su nivel de emocionalidad (Neill y col., 1972; Russell, 1973; Jacobs y col., 1974; Srebro y Lorens, 1975). Asimismo se sabe también que estos núcleos actúan sinérgicamente con los dorsales para elaborar las respuestas condicionadas a estímulos aversivos (Lorens y Yunger, 1974; Srebro y Lorens, 1975). Las alteraciones conductuales asociadas a las lesiones de los núcleos mediales del rafe , tienen en común el ser pasajeras y en general no prolongarse más allá de los 10 días postoperatorios. Además que la mayor parte de estos trastornos van asociados a otras alteraciones conductuales que involucran diferentes áreas del SNC. Este hecho tiene

su explicación si se toma en cuenta que los núcleos del ra-
fe se ubican en el área límbica mesencefálica (Nauta, 1958)
sujetos a múltiples interacciones neuronales y ampliamente
conectados con el hipotálamo, sistema límbico, septum e hi-
pocampo.

Septum e Hipocampo

Las lesiones del septum, por ejemplo, reducen la acti-
vidad de los animales en la prueba de la rueda libre corrien-
te y en cambio la aumentan en la prueba de campo abierto ---
(Douglas y Raphaelson, 1966). Las lesiones del hipocampo no
afectan la locomoción en la prueba de la rueda libre corrien-
te (Douglas e Isaacson, 1964), pero pueden aumentarla en la
prueba de campo abierto (Gotsick, 1969; Kimble, 1963) así co-
mo también incrementan la conducta de acicalamiento
(Moorcroft, 1971). La actividad espontánea del animal en
la jaula también puede aumentar por lesión del hipocampo, par-
ticularmente durante la fase nocturna. Asimismo, cuando se -
combina la lesión del hipocampo con la del septum se encuen-
tra una disminución en la conducta aprendida (Altman y col.,
1973; Caplan, 1973). Por otra parte las lesiones del área -
ventral del tegmento mesencefálico (Le Moal y col., 1969), y
de la formación reticular mesencefálica (Kesner y col., 1967)
aumentan la actividad locomotora en el campo abierto y facili-
tan el aprendizaje. Finalmente las lesiones de la substancia

gris central, también incrementan la actividad locomotora y disminuyen el aprendizaje de evitación. Como puede observarse en los estudios mencionados parece haber ciertas similitudes entre los efectos provocados por la lesión de diversas áreas del SNC, con las alteraciones conductuales observadas en los animales desnutridos durante los períodos de vigilia. Sin embargo, es difícil relacionar estos hallazgos con una alteración cerebral común o con un daño a sistemas neuroanatómicos o neuroquímicos comunes.

Posibles Mecanismos de Retroalimentación Negativa

Al nacimiento en la rata y otras especies altriciales, los patrones conductuales existentes son mínimos en número y complejidad. Así por ejemplo la locomoción, la capacidad para erguir la cabeza y el cuerpo, el nado, el acicalamiento, el salto, etc., son rudimentarios o bien están ausentes. Sin embargo, conforme el SNC del animal avanza en su proceso de desarrollo, van surgiendo mecanismos de control que progresivamente refinan y enriquecen el repertorio conductual del animal. Así por ejemplo se sabe que en los roedores la locomoción, el acicalamiento y la frecuencia de los movimientos de flexión-extensión de las extremidades anteriores du-

rante el nado, aparecen por vez primera durante el curso de la primera semana de edad. De ahí en adelante incrementan notablemente su frecuencia hasta alrededor de la segunda semana, cuando se observa un decremento de la misma ajustándose su ejecución a un nivel ligeramente inferior al máximo observado. (Bronstein, y col., 1974; Fentress, 1972; Schapiro y col., 1970; Salas, 1972). En relación al decremento en la frecuencia de estos patrones, parece claro que aproximadamente a las 2 semanas de edad, entraría en acción un mecanismo o mecanismos posiblemente de carácter inhibitorio, que frenarían la descarga neuronal hacia los grupos musculares correspondientes permitiendo el ajuste en la conducta. Mabry y Campbell (1974) correlacionando el desarrollo de diferentes patrones de locomoción y el contenido de acetilcolina y serotonina en el tallo cerebral de la rata, señalan que el mecanismo frenador de ellos, pudiera estar relacionado con la acción tanto de un sistema serotoninérgico y colinérgico originados en el hipocampo y la corteza cerebral respectivamente, que ejercerían su acción en el tallo cerebral. En estrecha relación con esta sugerencia, estan los hallazgos experimentales de que la lesión electrofónica o química de los núcleos mediales del rafe produce insomnio, hipermotilidad e incremento de la agresividad (Srebro y Lorenz, 1975); asimismo que la lesión del área motora, bloquea el mecanismo frenador de los movimientos de los miembros anteriores durante el nado en la rata (Rosales y Salas, 1980),

y que la desnutrición neonatal severamente interfiere con el desarrollo de la corteza cerebral (Bass y col., 1970; Cragg, 1972; Salas y col., 1974b, Salas, 1980). El incremento de la agresividad y del acicalamiento en ratas adultas sometidas a desnutrición perinatal, también parece correlacionarse con esa hipótesis (Massaro y col., 1977; Salas y Torrero, 1979). Sin embargo se requerirá de mayor experimentación sobre esta área, antes de plantear con claridad los mecanismos neuronales cuya interferencia en el período perinatal reproduzca las alteraciones funcionales que siguen a la desnutrición neonatal.

Finalmente, tanto los hallazgos electrofisiológicos como los conductuales que se han presentado en este trabajo, pudieran quizás ser el resultado tanto de los efectos de la desnutrición, como de la influencia de la privación sensorial tempranas. En efecto, el procedimiento que se empleó en el presente estudio para desnutrir a los animales, que incluyó la separación de parte de la camada por un período breve de tiempo en una incubadora, por sí solo es un método que además de desnutrir a los animales los priva de los estímulos sensoriales provenientes tanto de la madre como de los hermanos, y del medio ambiente del nido y la colonia. Debido a que se tiene evidencia de que la privación sensorial durante etapas críticas del desarrollo parece ser esencial para el crecimiento del tejido nervioso, (Melzack, 1965;

Globus y Scheibel, 1967a; Valverde, 1967; Rosenzweig y col., 1968; Schaefer, 1968; Schapiro y Vukovich, 1970; Levitsky y Barnes, 1972), es posible que los resultados aquí presentados pudieran también reflejar los efectos provocados por la privación sensorial. Dada la importancia de este factor, en el presente momento se está tratando de separar los efectos de la desnutrición, de aquellos correspondientes a la privación sensorial, mediante el empleo de otros métodos de desnutrición en el que las crías permanecen la mayor parte del tiempo con su madre y hermanos, en el ambiente del bioterio de esta institución.

CONCLUSIONES

En base al análisis de la información y de los resultados experimentales aquí presentados pueden señalarse las siguientes conclusiones:

a) La privación de alimento llevada a cabo durante el período neonatal en la rata, parece interferir con el desarrollo de las diversas estructuras involucradas en la regulación de los ciclos de sueño-vigilia y de los patrones de conducta observados durante la fase de vigilia.

b) La interferencia de la privación de alimento sobre la generación y curso de los ciclos sueño-vigilia, es un efecto permanente a largo plazo que no fué revertido por la ingestión de una dieta balanceada durante el período de 200 a 230 días que siguió a la privación neonatal de alimento.

c) El grupo de animales desnutridos registrados durante el día, mostró un incremento de la vigilia, de la duración promedio de los ciclos de sueño-vigilia y un decremento del número de ciclos completos con respecto al grupo testigo. En el caso de los registros llevados a cabo durante la noche, se encontró una reducción de la vigilia, de la duración de los ciclos sueño-vigilia y un incremento en el número de ciclos completos con relación a los animales normales.

d) El incremento de la vigilia en el grupo desnutrido, durante el día se acompañó de un aumento marcado del acicalamiento y de la locomoción y de un leve incremento de la actividad exploratoria. Por el contrario durante las observaciones nocturnas, se encontró aumento de acicalamiento y de la conducta no exploratoria con relación al grupo bien nutrido.

e) Las alteraciones electrofisiológicas y conductuales aquí presentadas, pudieran ser ocasionadas por la acción nociva y difusa ejercida por la privación neonatal de alimento sobre estructuras cortico-súbcorticales que incluyen la neocorteza, hipocampo, hipotálamo, septum, locus coeruleus y núcleos del rafe.

f) Los resultados conductuales presentados, parecen guardar una estrecha correlación con la alteración en el surgimiento de mecanismos de retroalimentación colinérgicos neocorticales y serotoninérgicos desde el sistema límbico, que modulan la actividad de estructuras del tallo cerebral para el control de la conducta.

g) La inversión y menor duración de los ciclos sueño-vigilia, el aumento de la fase de vigilia, y el exceso de conductas de acicalamiento y no exploratorias observadas durante la fase nocturna de los registros pone de manifiesto la incapacidad de los animales del grupo desnutrido para adaptarse a las demandas del ambiente.

h) Los resultados presentados son consistentes con el concepto de que la estimulación sensorial y el adecuado aporte de nutrientes durante etapas críticas de la ontogenia cerebral, son fundamentales para el adecuado crecimiento del tejido cerebral y su ulterior funcionamiento en la vida adulta.

REFERENCIAS

Adrien, J. (1977): Organisation du sommeil chez le chaton après lésions précoces des structures impliquées dans la régulation des états de vigilance. Rev. E.E.G. Neurophysiol., 7: 278-283.

Alcaraz, M., Pacheco, P. and Guzman-Flores, C. (1962): Changes in acoustic habituation following severance of the intrinsic ear muscles in chronic preparations. Acta Physiol. Latino Amer., 12: 1-7.

Altman, J. (1968): In: Scrimshaw, N.S. and Gordon, J.E. (Eds.), Malnutrition, Learning and Behavior. pp. 332, M.I.T. Press., Cambridge.

Altman, J., Brunner, R.L. and Bayer, S.A. (1973): The hippocampus and behavior. Behav. Biol., 8: 557-596.

Altman, J., Sudarshan, K., Das, G.D., McCormick, N. and Barnes, D. (1971): The influence of nutrition on neural and behavioral development. III Development of some motor, particularly locomotor patterns during infancy. Dev. Psychobiol., 4: 97-114.

Angulo-Colmenares, A.G., Vaughan, D.W. and Hinds, J.W. (1979): Rehabilitation following early malnutrition in the rat: body weight, brain size, and cerebral cortex development. Brain Res., 169: 121-138.

Anokhin, P.K. (1964): Systemogenesis as a general regulator of brain development. Prog. Brain Res., 9: 54-86.

Barnes, D. and Altman, J. (1973a): Effects of different schedules of early undernutrition on the preweaning growth of the rat cerebellum. Exp. Neurol., 38: 406-419.

Barnes, D. and Altman, J. (1973b): Effects of two levels of gestational-lactational undernutrition on the postweaning growth of the rat cerebellum. Exp. Neurol., 38: 420-428.

Barnes, R.H., Cunnold, S.R., Zimmerman, R.R., Simmons, H., Macleod, R.B. and Krook, L. (1966): Influence of nutritional deprivation in early life on learning behavior as measured by performance in a water maze. J. Nutr., 89: 399-410.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Bass, N.H., Netsky, M.G. and Young, E. (1970): Effect of neonatal malnutrition on developing cerebrum. I. Microchemical and histologic study of cellular differentiation in the rat. Arch. Neurol. (Chic), 23: 289-302.

Benešová, O., and Dyntarová, H. (1975): The effect of early postnatal malnutrition and pharmacological treatment on sleep time in adult rats. Activ. Nerv. Sup. (Praha), 17: 63-64.

Biel, W.C. (1938): The effect of early inanition upon maze learning in the albino rat. Comp. Psychol. Monogr., 15: 1-33.

Borbély, A.A. and Neuhaus, H.U. (1978): Circadian rhythm of sleep and motor activity in the rat during skeleton photoperiod, continuous darkness and continuous light. J. Comp. Physiol., 128: 37-46.

Bouhuys, A.L. and Van Den Hoofdakker, R.H. (1977): Effects of midbrain raphe destruction on sleep and locomotor activity in rats. Physiol. Behav., 19: 535-541.

Bremer, F. et Stoupel, N. (1959): Facilitation et inhibition des potentiels évoqués corticaux dans l'éveil cérébral. Arch. Internat. Physiol. Bioch., 67: 240-275.

Brodal, A. (1957): The Reticular Formation of the Brain Stem. Anatomical Aspects and Functional Correlations. Oliver and Boyd, London.

Brodal, A., Taber, E. and Walberg, F. (1960a): The raphe nuclei of the brain stem in the cat. II. Efferent connections. J. Comp. Neurol., 114: 239-260.

Brodal, A., Walberg, F. and Taber, E. (1960b): The raphe nuclei of the brain stem in the cat. III. Afferent connections. J. Comp. Neurol., 114: 261-281.

Bronstein, P.M., Neiman, H., Dmitriwolkoff, F. and Levine, M.J. (1974): The development of habituation in the rat. Anim. Learning and Behav., 2: 92-96.

Caplan, M. (1973): An analysis of the effects of septal lesions on negatively reinforced behavior. Behav. Biol., 9: 129-167.

Carli, G. and Zanchetti, A. (1965): A study of pontine lesions suppressing deep sleep in the cat. Arch. Ital. Biol., 103: 751-788.

Clos, J., Favre, C., Selme-Matrat, M. and Legrand, J. (1977): Effects of undernutrition on cell formation in the rat brain and specially on cellular composition of the cerebellum. Brain Res., 123: 13-26.

Clos, J. et Legrand, J. (1970): Influence de la déficience thyroïdienne et de la sous alimentation sur la croissance et la myélinisation des fibres nerveuses du nerf sciatique chez le jeune rat blanc. Brain Res., 22: 285-297.

Cowley, J.J. and Griesel, R.D. (1964): Low protein diet and emotionality in the albino rat. J. Genet. Psychol., 104: 89-98.

Cragg, B.G. (1972): The development of cortical synapses during starvation in the rat. Brain, 95: 143-150.

Culley, W.J. and Lineberger, R.O., (1968): Effect of undernutrition on the size and composition of the rat brain. J.Nutr. 96: 375-381.

Chase, H.P., Lindsley, W.F.B. and O'Brien, D. (1969): Undernutrition and cerebellar development. Nature, 221: 554-555.

Denerberg, V.H. (1968): A consideration of the usefulness of the critical period hypothesis as applied to the stimulation of rodents in infancy. pp.142. In: Newton, G. and Levine, S. (Eds.), Early Experience and Behavior. Charles C. Thomas, Springfield, Ill.

Dickerson, J.W., Dobbing, T.J. and McCance, R.A. (1967): The effect of undernutrition on the postnatal development of the brain and cord in pigs. Proc. Roy. Soc., 166: 396-407.

Dobbing, J. (1972): Vulnerable periods of brain development. pp. 9-29. In: A Ciba Foundation Symposia and Associated Scientific publishers. (Eds.), Lipids, Malnutrition and the Developing Brain. Elsevier. Excerpta Medica. North Holland.

Dobbing, J., Hopewell, J.W. and Lynch, A. (1971): Vulnerability of developing brain: VII. Permanent deficit of neurons in cerebral and cerebellar cortex following early mild undernutrition. Exp. Neurol., 32: 439-447.

Douglas, R. J. and Isaacson, R.L. (1964): Hippocampal lesions and activity. Psychon. Sci., 1: 187-188.

Douglas, R.J. and Raphaelson, A.C. (1966): Septal lesions and activity. J. Comp. Physiol., 62: 465-467.

Drucker-Colin, R.R. (1981): Neuroproteins, brain excitability and REM sleep. pp.73-94. In: Fishbein, W. (Ed.), Sleep, Dreams and Memory. S P Medical and Scientific Books, New York.

- Dumont, S. et Dell, P. (1960): Facilitation réticulaire des mécanismes visuels corticaux. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 12: 769-796.
- Escobar, A., Guzman-Flores, C. y Alcaraz, M. (1963): Conexiones de la corteza visual con el tronco cerebral. Estudio anatómico en el gato. Bol. Inst. Estud. Méd. Biol. (Méx.), 21: 93-104.
- Fentress, J.C. (1972): Development and patterning of movement sequences in inbred mice. pp. 83-131. In: Kiger, J.A. Jr. (Ed.), The Biology of Behavior. Oregon State University Press.
- Fernández-Guardiola, A., Escobar, I.A., Antón-Tay, F. y Nieto, D. (1973): Neurobiología del sueño. Bol. Estud. Méd. Biol. (Méx.), 28: 41-70.
- Forbes, W.B., Morgane, P.J., Stern, W.C., Tracy, C. and Resnick, O. (1976): Sleep behavior of rats malnourished during development. pp. 169. In: Chase, M.H., Mitler, M.M. and Walter, P.L. (Eds.), Sleep Research. 5. Brain Information Service, Brain Research Institute, University of California at Los Angeles.
- Forbes, W.B., Stern, W.C., Bronzino, J.D., Resnick, O. and Morgane, P.J. (1975): Effect of chronic protein malnutrition on nonspecific thalamo-cortical evoked potentials in the rat. Physiol. Behav., 14: 655-658.
- Forbes, W.B., Tracy, C.A., Resnick, O. and Morgane, P.J. (1977): Effect of protein malnutrition during development on sleep behavior of rats. Exp. Neurol., 57: 440-450.
- Fraňková, S. (1971): Relationship between nutrition during lactation and maternal behaviour of rats. Activ. Nerv. Sup. (Praha), 13: 1-8.
- French, J.D. and Magoun, H.W. (1952): Effects of chronic lesions in central cephalic brain stem of monkeys. Arch. Neurol. Psychiat. Chicago, 68: 591-604.
- Gaillard, J.M. and Tuglular, I. (1976): The orthodox-paradoxical sleep cycle in the rat. Experientia, 32: 718-719.
- Gambetti, P., Autilio-Gambetti, L., Rizzuto, N., Shafer, B. and Pfaff, L. (1974): Synapses and malnutrition: Quantitative ultrastructural study of rat cerebral cortex. Exp. Neurol., 43: 464-473.

Globus, A. and Scheibel, A.B. (1967a): The effect of visual deprivation on cortical neurons: A Golgi study. Exp. Neurol., 19: 331-345.

Globus, A. and Scheibel, A.B. (1967b): Synaptic loci on visual cortical neurons of the rabbit: The specific afferent radiation. Exp. Neurol., 18: 116-131.

Gotsick, J.E. (1969): Factors affecting spontaneous activity in rats with limbic system lesions. Physiol. Behav., 4: 587-593.

Granit, R. (1955): Receptors and Sensory Perception. Yale University Press, New Haven.

Griffin, W.S.T., Woodward, D.J. and Chanda, R. (1977): Malnutrition-induced alterations of developing Purkinje cells. Exp. Neurol., 56: 298-311.

Guzman-Flores, C., Alcaraz, M. and Harmony, T. (1960): Role of the intrinsic ear muscles in the process of acoustic habituation. Bol. Inst. Estud. Méd. Biol. (Méx.), 18: 135-140.

Hagbarth, K.E. and Kerr, D.I.B. (1954): Central influences on spinal afferent conduction. J. Neurophysiol., 17: 295-307.

Hernández-Peón, R. (1955): Central mechanisms controlling conduction along central sensory pathways. Acta Neurol. Latino Amer., 1: 256-264.

Horn, G. (1955): Thyroid deficiency and inanition: The effects of replacement therapy on the development of the cerebral cortex of young albino rats. Anat. Rec., 121: 63-79.

Jacobs, B.L. and McGinty, D.J. (1971): Effects of food deprivation on sleep and wakefulness in the rat. Exp. Neurol., 30: 212-222.

Jacobs, B.L., Wise, W.D. and Taylor, K.M. (1974): Differential behavioral and neurochemical effects following lesions of the dorsal or median raphe nuclei in rats. Brain Res., 79: 353-361.

Jacobson, M. (1978): Developmental Neurobiology. Plenum Press, New York, 2a. Ed.

Jalowiec, J.E., Morgane, P.J., Stern, W.C., Zolovick, A.J. and Panksepp, J. (1973): Effects of midbrain tegmental lesions on sleep and regional brain serotonin and norepinephrine levels in cats. Exp. Neurol., 41: 670-682.

Jones, D.G. and Dyson, S.E. (1976): Synaptic junctions in undernourished rat brain. An ultrastructural investigation. Exp. Neurol., 51: 529-535.

Jones, D.G. and Dyson, S.E. (1981): The influence of protein restriction rehabilitation and changing nutritional status on synaptic development. A quantitative study in rat brain. Brain Res., 208: 97-111.

Jouvet, M. (1969): Biogenic amines and the states of sleep. Science, 163: 32-41.

Jouvet-Mounier, D., Astic, L. and Lacote, D. (1969): Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat and guinea pig during the first postnatal month. Develop. Psychobiol., 2: 216-239.

Juvancz, P. (1980): The effect of raphe lesion on sleep in the rat. Brain Res., 194: 371-376.

Kemper, T.L., Pasquier, D.A. and Drazen, S. (1978): Effect of a low protein diet on the anatomical development of subcortical formations. Brain Res. Bull., 3: 443-450.

Kennedy, G.C. and Mitra, J. (1963): Body weight and food intake as initiating factors for puberty in the rat. J. Physiol., 166: 408-418.

Kesner, R.P., Friedler, P. and Thomas, G.J. (1967): Function of the midbrain reticular formation in regulating level of activity and learning in rats. J. Comp. Physiol. Psychol., 63: 452-457.

Kimble, D.P. (1963): The effects of bilateral hippocampal lesions in rats. J. Comp. Physiol. Psychol., 56: 273-283.

Leathwood, P.D., Busch, M.S., Berent, C.D. and Valatx, J.L. (1974): Paradoxical sleep and avoidance learning of swiss white mice after early undernutrition by raising in large litters. Experientia, 30: 1428.

Le Moal, M., Cardo, B. and Stinus, L. (1969): Influence of ventral mesencephalic lesions on various spontaneous and conditioned behaviors in the rat. Physiol. Behav., 4: 567-573.

Leuba, G. and Rabinowicz, T. (1979): Long-term effects of postnatal undernutrition and maternal malnutrition on mouse cerebral cortex. II. Evolution of dendritic branchings and spines in the visual region. Exp. Brain Res., 37: 299-308.

Levitsky, D.A. and Barnes, R.H. (1972): Nutritional and environmental interactions in the behavioral development of the rat: Long-term effects. Science, 176: 68-71.

Levitt, P. and Moore, R.Y. (1978): Developmental organization of raphe serotonin groups in the rat. Anat. Embryol. 154: 241-251.

Lindsley, D.B. (1957): Psychophysiology and motivation. pp. 44-105. In: Jones, M.R. (Ed.), Nebraska Symposium on Motivation. University of Nebraska Press, Lincoln.

Lindsley, D.B. (1970): The role of nonspecific reticulo-thalamo-cortical systems in emotion. pp. 147-188. In: Black, P. (Ed.), Physiological Correlates of Emotion. Academic Press, New York.

Lindsley, D.B., Bowden, J.W. and Magoun, H.W. (1949): Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1: 475-486.

Lindsley, D.B., Schreiner, L.H., Knowles, W.B. and Magoun, H.W. (1950): Behavioral and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 2: 483-498.

Lorens, S.A. and Yunger, L.M. (1974): Morphine analgesia, two-way avoidance, and consummatory behavior following lesions in the midbrain raphe nuclei of the rat. Pharmacol. Biochem. Behav., 2: 215-221.

Mabry, P.D. and Campbell, B.A. (1974): Ontogeny of serotonergic inhibition of behavioral arousal in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., 86: 193-201.

McConnell, P. and Berry, M. (1978): The effects of undernutrition on Purkinje cell dendritic growth in the rat. J. Comp. Neurol., 117: 159-172.

Massaro, T.F., Levitsky, D.A. and Barnes, R.H. (1977): Early protein malnutrition in the rat: Behavioral changes during rehabilitation. Develop. Psychobiol., 10: 105-111.

Melzack, R. (1965): Effects of early experience on behavior: Experimental and conceptual considerations. pp. 271. In: Hoch P.H. and Zubin J. (Eds.), Disorders of Perception. Grune and Stratton, New York.

Moorcroft, W.H. (1971): Ontogeny of forebrain inhibition of behavioral arousal in the rat. Brain Res., 35: 513-522.

Moruzzi, G. and Magoun, H.W. (1949): Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1: 455-473.

Nauta, W.J.H. (1958): Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. Brain, 81: 319-340.

Neill, D.B., Grant, L.D. and Grossman, S.P. (1972): Selective potentiation of locomotor effects of amphetamine by midbrain raphe lesions. Physiol. Behav., 9: 655-657.

Neville, H.E. and Chase, H.P. (1971): Undernutrition and cerebellar development. Exp. Neur., 33: 485-497.

Purpura, D.P. (1962): Synaptic organization of immature cerebral cortex. World Neurol., 3: 275-293.

Ranson, S.W. and Magoun, H.W. (1939): The hypothalamus. Ergebnisse Physiol., 41: 56-163.

Rojas-Ramírez, J.A. y Posadas-Andrews, A. (1977): Ciclo vigilia-sueño en ratas sometidas a períodos de deficiencia nutricional postdestete. XIII Congreso Latinoamericano de Ciencias Fisiológicas, México, D.F., 10-14 de julio.

Rosales, A., Pulido, S. y Salas, M. (1980): Actividad de nado en ratas con lesión bilateral de la corteza motora. XXIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Querétaro, Qro., 8-11 de junio.

Rose, G.H. and Lindsley, D.B. (1968): Development of visually evoked potentials in kittens: Specific and nonspecific responses. J. Neurophysiol., 31: 607-623.

Rosenzweig, M.R., Krech, D., Bennett, E. L. and Diamond, M.C. (1968): Modifying brain chemistry and anatomy by enrichment or impoverishment of experience. pp. 258. In: Newton, G. and Levine, S. (Eds.), Early Experience and Behavior. Charles C. Thomas, Springfield, Ill.

Ruíz, C., Pulido, S., Torrero, C. y Salas, M. (1979): Privación neonatal de alimento en la rata: sus efectos sobre el sueño en el estado adulto. XXII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Aguascalientes, Ags., 19-22 de agosto.

Russell, P.A. (1973): Relationships between exploratory behaviour and fear: Brit. J. Psychol., 64: 417-433.

Salas, M. (1972): Effects of early malnutrition on the development of swimming ability in the rat. Physiol. Behav., 8: 119-122.

Salas, M. (1980): Effects of early undernutrition on dendritic spines of cortical pyramidal cells in the rat. Dev. Neurosci., 3: 109-117.

Salas, M. and Cintra, L. (1973): Nutritional influences upon somatosensory evoked responses during development in the rat. Physiol. Behav., 10: 1019-1022.

Salas, M. and Cintra, L. (1975): Development of the electrocorticogram during starvation in the rat. Physiol. Behav., 14: 589-593.

Salas, M., Díaz, S. y Cintra, L. (1974a): Privación neonatal de alimento y desarrollo de los procesos espinosos piramidales en la corteza de la rata. Bol. Estud. Méd. Biol. (Méx.), 28: 215.

Salas, M. Díaz, S. and Nieto, A. (1974b): Effects of neonatal food deprivation on cortical spines and dendritic development of the rat. Brain Res., 73: 139-144.

Salas, M. and Torrero, C. (1979): Maternal behavior of rats undernourished in the early postnatal period. Bol. Estud. Méd. Biol. (Méx.), 30: 237-244.

Salas, M. and Torrero, C. (1980): Morphological impairment of specific and nonspecific thalamic nuclei after early thyroxine treatment and nutritional deprivation in the rat. pp. 70-85. In: Valverde-Rodríguez, C. and Aréchiga, H. (Eds.), Comparative Aspects of Neuroendocrine Control of Behavior. S. Karger, New York.

Schaefer, T. J. (1968): Some methodological implications of the research on "Early Handling" in the rat. pp. 102. In: Newton, G. and Levine, S. (Eds.), Early Experience and Behavior. Charles C. Thomas, Springfield, Ill.

Schapiro, S., Salas, M. and Vukovich, K. (1970): Hormonal effects on ontogeny of swimming ability in the rat. Assessment of central nervous system development. Science, 168: 147-151.

Schapiro, S. and Vukovich, K.R. (1970): Early experience effects upon cortical dendrites: a proposed model for development. Science, 167: 292-294.

Scheibel, M.E. and Scheibel, A.B. (1958): Structural substrates for integrative patterns in the brain stem reticular core. pp. 31-55. In: Jasper, H.H. et al. (Eds.), Reticular Formation of the Brain. Little Brown and Company, Boston.

Scheibel, M. E. and Scheibel, A.B. (1966): Patterns of organization in specific and nonspecific thalamic fields. pp. 13-46. In: Purpura and Yahr (Eds.), The thalamus. Columbia University Press, New York.

Scott, J.P. (1962): Critical periods in behavioral development. Science, 138: 949-957.

Siassi, F. and Siassi, B. (1973): Differential effects of protein-calorie restriction and subsequent repletion on neuronal and nonneuronal components of cerebral cortex in newborn rats. J. Nutr., 103: 1625-1633.

Sima, A. and Persson, L. (1975): The effect of pre and postnatal undernutrition on the development of the rat cerebellar cortex. I. Morphological observations. Neurobiology, 5: 23-34.

Sima, A. and Sourander, P. (1974): The effect of early undernutrition on the calibre spectrum of the optic nerve. Acta Neuropath. (Berl.), 28: 1-10.

Smart, J.L. (1974): Activity and exploratory behavior of adult offspring of undernourished mother rats. Dev. Psychobiol., 7: 315-321.

Sobotka, T.J., Cook, M.P. and Brodie, R.E. (1974): Neonatal malnutrition: neurochemical, hormonal and behavioral manifestations. Brain Res., 65: 443-457.

Sprague, J.M., Schreiner, L.H., Lindsley, D.B. and Magoun, H.W. (1948): Reticulospinal influences on stretch reflexes. J. Neurophysiol., 11: 501-508.

Srebro, B. and Lorens, S.A. (1975): Behavioral effects of selective midbrain raphe lesions in the rat. Brain Res., 89: 303-325.

Sue, W., Griffin, T., Woodward, D.J. and Chanda, R. (1977): Malnutrition induced alterations of developing Purkinje cells. Exp. Neur., 56: 298-311.

Sugita, N. (1918): Comparative studies on the growth of the cerebral cortex. VII. On the influence of starvation at an early age upon the development of the cerebral cortex. Albino rat. J. Comp. Neurol., 29: 177-240.

Timo-Iaria, C., Negrao, N., Schmidek, W.R., Hoshino, K., Lobato de Menezes, C.E. and Leme da Rocha, T. (1970): Phases and states of sleep in the rat. Physiol. Behav., 5: 1057-1062.

Valverde, F. (1967): Apical dendritic spines of the visual cortex and light deprivation in the mouse. Exp. Brain Res., 3: 337-352.

Wiener, S.G., Fitzpatrick, K.M., Levin, R., Smotherman, W.P. and Levine, S. (1977): Alterations in the maternal behavior of rats rearing malnourished offspring. Develop. Psychobiol., 10: 243-254.