

206  
24



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE CIENCIAS

**EFFECTOS DEL STRESS POR INMOVILIZACION  
ADMINISTRADO A RATAS WISTAR GESTANTES  
SOBRE EL DESARROLLO NEURAL DE SUS  
DESCENDIENTES.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**B I O L O G O**

P R E S E N T A:

**GLORIA SICILIA ARGUMEDO**

MEXICO, D. F.

1 9 9 2 .

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **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

I.	INTRODUCCION -----	1
1.1	CONSIDERACIONES GENERALES DEL SISTEMA NERVIOSO-----	1
1.2	DESARROLLO EMBRIONARIO-----	4
1.3	HISTOGENESIS-----	5
2.1	CORTEZA MOTORA. ANTECEDENTES HISTORICOS-----	5
2.2	FUNCION MOTORA-----	13
2.3	TRABAJOS REALIZADOS EN CORTEZA MOTORA-----	17
3.1	ASPECTOS GENERALES DEL ESTRES-----	19
3.2	ESTRES DURANTE LA GESTACION-----	24
II.	JUSTIFICACION DEL TRABAJO-----	28
III.	OBJETIVOS-----	28
IV.	HIPOTESIS-----	29
V.	MATERIAL Y METODO-----	29
VI.	RESULTADOS-----	32
VII.	DISCUSION-----	36
VIII.	CONCLUSIONES-----	42
IX.	BIBLIOGRAFIA-----	43

## · AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Biólogo Marco Antonio Martínez Avila por la dirección del presente trabajo de tesis.

A las M. en C. María del Carmen Uribe Aranzabal y Ma. del Pilar Torres García por sus sugerencias y acertadas correcciones al trabajo escrito.

A las biólogas, Leticia Granados Rojas y Patricia Rivas Manzano por sus valiosas sugerencias y correcciones.

De igual manera agradezco a los biólogos, Rosa Ma. Viguera, por sus sugerencias comentarios y correcciones al trabajo escrito, José Luis Islas por el apoyo estadístico y Armando Valenzuela por la asesoría técnica.

A la Dra. Sofía Díaz Cintra por las facilidades brindadas para el uso del equipo de cómputo.

A la Bióloga Angélica González por el apoyo y facilidades brindadas para el presente trabajo.

**DEDICATORIA.**

A la memoria de mi hija Mariana.

Con profundo cariño a mis padres, Francisco Sicilia Diaz e Isabel Argumedo Jiménez, por su amor , su guía y dedicación.

A mi esposo Emanuel Serralde por su comprensión y apoyo moral.

A mis hermanos :

Francisco

Julio César

Rosalía y

Lourdes

Con cariño a mis sobrinos: Irene, Vanessa, Rosa Isela, José Luis, Janet, Octavio Francisco, Gustavo Alfonso y Norma.

A todos mis amigos y compañeros que de alguna manera influyeron en mi ánimo para realizar este trabajo.

## I INTRODUCCION

### CONSIDERACIONES GENERALES DEL SISTEMA NERVIOSO

La estructura celular básica de la corteza cerebral se halla organizada en seis capas de espesor variable. Existen algunas diferencias en los tipos de células de las distintas áreas, especialmente en la corteza motora del lóbulo frontal. En efecto en esta área se encuentran las células piramidales gigantes o células de Betz, cuyos axones se dirigen hacia las vías corticospinales para hacer sinápsis directamente con las células motoras del asta anterior de la médula espinal (Stand, 1985).

En general según la forma de las neuronas corticales, la organización dendrítica (dendroarquitectura y la del axón (mieloarquitectura), se clasifica a las neuronas en piramidales y no piramidales (Mitra, 1955).

Las células piramidales son aquellas que poseen un soma o pericarion triangular, aunque algunas presentan un cuerpo ovoide, dendritas apicales y basales, la dendrita más larga es la dendrita apical que asciende dirigiéndose a la superficie de la pia madre. Ramón y Cajal (1891) describió por primera vez, en preparaciones impregnadas con el método de Golgi, la presencia de pequeños abultamientos en las dendritas de varias neuronas piramidales en la corteza cerebral de los mamíferos, a las que llamó espinas dendríticas, proponiendo que la principal función de éstas era aumentar la superficie receptora de la dendrita, para

facilitar los contactos con los axones y formar de esta manera sinápsis axodendríticas, Marín-Padilla (1967).

Actualmente las espinas dendríticas son reconocidas como estructuras específicas en las que se establecen los contactos axoespinodendríticos. Las espinas son crecimientos apendiculares formados de una parte distal globosa o cabeza de la espina y de un tallo que conecta la cabeza con el origen de la dendrita, presentan además un aparato espinal localizado en el citoplasma de las espinas. Se ha observado que las espinas dendríticas tienen una organización muy especial de filamentos de actina, no encontrándose en el resto de la neurona (Peters y col., 1970).

En las neuronas con gran cantidad de espinas, el tipo de sinápsis que predomina es el axoespinodendrítico o también llamado axoespinoso por lo que funcionalmente se les relaciona con un tipo de impulso eferente importante. La porción inicial de la dendrita apical está libre de espinas, pero a medida que aumenta la distancia desde el cuerpo neuronal ésta adquiere un mayor número de espinas dendríticas (Marín-Padilla, 1968).

La maduración de neuronas piramidales es el resultado de una gran cantidad de cambios masivos, que ocurren durante el desarrollo en la corteza, esta maduración no es un evento aislado sino que sucede en forma concomitante con el desarrollo de los demás elementos del neurópio, es por esto que cuando se interviene de algún modo con esta serie de eventos, las neuronas se ven alteradas, particularmente la densidad de sus ramifica-

ciones y de las espinas dendríticas así como del crecimiento del axón (Miller y col., 1981).

El estrato profundo de la placa cortical contiene un tipo de neuronas que eventualmente se situará en la V capa de la corteza madura. En rata en el día seis postnatal esta migración ha sido completada y todas las capas presentes en la corteza madura son evidentes. El tipo de ramificaciones de la dendrita se fija ontogénicamente muy temprano y se determina con toda probabilidad genéticamente, pero el espesor y la longitud de las ramas de las dendritas de muchas células todavía son muy bajas en las fases prenatales al igual que el número de conexiones sinápticas (Schonheit, 1982).

La maduración de neuronas corticales ocurre en diferentes tiempos, así el desarrollo de las células piramidales es más temprano comparado con el desarrollo de las no piramidales. La aparición madura de las neuronas es alcanzada el día 21 postnatal, lo cual está indicado por la presencia de las dendritas basales extensas y la ultraestructura del cuerpo neuronal. El volumen promedio de las neuronas piramidales se duplica entre el día 6 y 12 y al día 15, este crecimiento es virtualmente completado. Estos cambios en la morfología neuronal gruesa van acompañados de cambios ultraestructurales durante las tres semanas postnatales como el aumento del volumen nuclear, al día 15 existe un plegamiento de la membrana nuclear el cual está inducido probablemente por la apertura de los ojos, además se observa un



aumento del retículo endoplásmico rugoso y las dendritas forman sinápsis asimétricas el tercer día y simétricas el día nueve (Miller y col., 1981).

## DESARROLLO EMBRIONARIO

Con excepción del epitelio sensorial y las células ganglionares asociadas a ciertos nervios craneales, todos los demás elementos del Sistema Nervioso Central y Periférico se desarrollan a partir del engrosamiento del ectodermo (placa neural), que durante el proceso de desarrollo del embrión al enrollarse, se convierte en el surco neural y posteriormente se cierra dando lugar al tubo neural aislado del ectodermo cutáneo, Weiss (1977).

En el origen y crecimiento del sistema nervioso en la etapa ontogenética participan de manera fundamental los 3 procesos siguientes: 1) inducción neural; el cual se debe a la transformación del precursor de las células ectodérmicas y su relación con el mesodermo, 2) determinación celular, en esta etapa se restringe la habilidad de transformación del precursor de las células que darán origen a las neuronas y las células gliales y 3) diferenciación celular, la cual es concomitante con el establecimiento de las conexiones axonales específicas de las neuronas, mismas en que se definirá la función que cada neurona tendrá dentro del cerebro (Díaz y col. 1991).

## HISTOGENESIS

Al principio, la placa neural está formada de células epiteliales prismáticas en una sola capa, pronto va a aparecer en la parte interna de la placa neural un nuevo tipo de células, las células germinales de His, generalmente en mitosis, la división de estas células origina células hijas que pueden permanecer en una misma posición y volver a dividirse o dejar de multiplicarse y emigrar hacia la superficie empujadas por células más jóvenes, esto hace que se distinga pronto una estratificación, fenómeno que coincide con la transformación de la placa neural en surco y de éste en tubo neural (Weiss, 1977).

## CORTEZA MOTORA

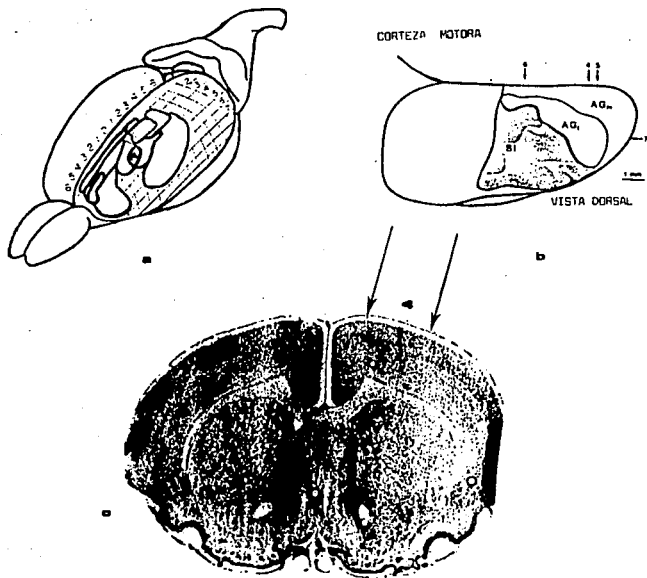
### ANTECEDENTES HISTORICOS

Desde los estudios clásicos de Cajal (1911), se sabe que la corteza cerebral posee diversas áreas dentro de las cuales es posible reconocer características morfológicas del sustrato neuronal. Una de esas áreas en la corteza cerebral es el área motora.

El concepto de corteza motora ha sido primero propuesto por Campbell (1905) quien la llamó "corteza precentral intermedia", Campbell enlaza la "corteza precentral" con la medial de Jacksons (1900) quien da tres niveles de organización motora, y postula

que la región adyacente rostral, la corteza precentral intermedia puede ser un sitio de alto nivel motor, Brodmann y Campbell (1905-1909) enfatizan la idea de juntar la corteza precentral (área 4) y el área adyacente rostral (área 6) lo que constituye el áreas motora. Una gran parte del lóbulo frontal de los primates se piensa que juega un importante papel en el control cerebral de movimientos, esta región comunmente designada como área motora tiene una capa granular interna muy poco definida (capa IV) y por este motivo a menudo es definida como la corteza frontal agranular, cuando es usado este término se excluye no solamente la corteza prefrontal granular sino también la región orbital y medial de la corteza frontal. Se ha dividido a la corteza motora en dos partes: corteza motora primaria o precentral (MI) y corteza motora suplementaria (MII). Una propuesta de la función de la corteza motora primaria, es la estabilidad de miembros anteriores via musculatura axial y proximal. Cambios vasomotores son reportados en humanos y monos después que ha sido dañada la corteza motora primaria. Recientes estudios en monos reportan que la corteza motora primaria en monos es necesaria para la atención selectiva, especialmente para estímulos cercanos al animal, Wise (1985).

El gran sistema motor relacionado con el control muscular voluntario tiene su origen primario en el giro precentral de la corteza cerebral. La cantidad de corteza destinada al control de porciones del cuerpo está en relación de que tan fino sea el control que se necesita, Moyer (1983).



**Figura 1.**  
 a) Localización de la corteza motora primaria (FL) o AG1 o Área 4, dentro de la corteza cerebral de la rata de acuerdo a Hall (1974), b) vista dorsal de la corteza motora primaria (AG1) rodeada de la corteza sensorial (SI) y área agranular medial (AGm) de acuerdo a Donoghue (1982), c) localización del Área 4 de acuerdo al atlas de Paxinos y Watson (1982).

El área motora se localiza por delante del surco central y forma el área de Brodman en el humano. La estimulación de esta parte de la corteza produce un patrón de movimientos que dependerá de la porción particular estimulada. Inmediatamente por debajo de la cisura de Rolando en el lóbulo frontal, existe un área cuya estimulación causa movimientos de músculos específicos en el otro lado del cuerpo, se trata del área motora primaria (área 4 de Brodman). La estimulación eléctrica de la parte superior de esta región, induce movimientos de los músculos de las extremidades inferiores, la estimulación en su región media moviliza el tronco y los brazos, mientras que la parte inferior de esta área controla los músculos de cuello y cara. La destrucción de esta área motora produce parálisis de los músculos voluntarios en el lado opuesto del cuerpo al área lesionada. La actividad del área motora puede ser suprimida por otras áreas corticales, la estimulación eléctrica de tales áreas supresoras causa relajación de la contracción muscular. Han sido descritas otras zonas de la corteza como áreas motoras suplementarias que inducen movimientos bilaterales, mientras que la estimulación del área motora primaria produce movimientos de un lado del cuerpo solamente (Fulton, 1955).

Las neuronas de la corteza motora están dispuestas en seis estratos, los cuales se caracterizan por el predominio de un sólo tipo celular. De fuera hacia dentro los estratos se encuentran ordenados de la siguiente manera: 1) capa molecular o plexiforme,

se localiza inmediatamente por debajo de la pia madre, 2) capa granulosa externa, presenta neuronas piramidales pequeñas, 3) capa piramidal, presenta grandes neuronas piramidales, 4) capa granulosa interna, constituida por pequeñas neuronas piramidales y estrelladas, 5) capa ganglionar o de neuronas piramidales gigantes, 6) capa de neuronas polimorfas. Las distintas áreas de la corteza cerebral se caracterizan por el desarrollo preferencial de alguno de los estratos o láminas anteriormente mencionados. Así, en los centros motores de la corteza cerebral, por ejemplo, en el giro central anterior están muy desarrollados, los estratos, 3, 5 y 6, en cambio los estratos 2 y 4 no lo están este es el tipo agranular de la corteza (Eliséiev, 1985).

La corteza motora primaria (MI), en la rata (que en humanos se identifica como Área 4 de Brodman), es la región de la corteza donde la estimulación intracortical produce movimientos con un bajo umbral de estimulación. Ocupa dos áreas citoarquitectónicas: 1) el área agranular frontal llamada también área agranular lateral (AGL) que controla el movimiento de cabeza, tronco y extremidades superiores, y 2) el área agranular medial que se localiza en la parte rostral de la corteza parietal granular, esta parte de la (MI) se traslapa con la corteza sensorial somática (SI) y controla las extremidades inferiores y parte de extremidades superiores, las neuronas en esta área así como en el resto de la corteza granular, pueden ser activadas con estímulos táctiles muy ligeros, esta región, tiene aferencias directamente

del tálamo, provenientes del complejo centrobasal (VB) y del complejo ventrolateral (VL).

Estudios realizados en ratas muestran que el AGI recibe aferencias de las áreas sensorial-somática y frontal y por lo menos de cuatro núcleos talámicos, cerebro anterior y grupos celulares del tallo cerebral. La combinación de fibras aferentes de las cortezas sensorial y motora que controlan centros motores, sugiere que la AGI, tiene un importante papel en la generación y guía de movimientos en la rata. Las principales áreas citoarquitectónicas de la corteza sensorimotora, son las áreas agranular lateral (AGI) y medial (AGM) de la corteza frontal y las áreas granular y agranular de la corteza parietal.

El área agranular lateral de la corteza motora de la rata recibe una variedad de aferencias de las áreas corticales, ipsilateral y contralateral, varios núcleos talámicos, la región basal de cerebro medio y tallo cerebral. La AGI es una área cortical distinta a MI pero coincide en todos los aspectos con esta última, excepto por la región donde se traslapa con el área SI. Las aferencias sugieren que esta área cortical tiene un importante papel en el control sensorimotor en la rata. La mayor cantidad de aferencias corticales ipsilaterales provienen del área somática-sensorial (SI), somática sensorial secundaria (SII) y del área agranular medial (AGM). Dentro del área SI, la mayoría de células que proyectan hacia MI están establecidas en distintas áreas citoarquitectónicas. Estas proyecciones provienen de

capas supragranulares y de parte de las capas V y VI. El área agranular parece ser una subdivisión separada de la corteza SI, porque cuando se anestesia al animal, las células en esta área responden muy poco a estímulos cutáneos mientras que en la zona granular hay una buena respuesta. Esta diferencia en la respuesta, es propia de estas dos partes del área SI que está relacionada con una diferencia en las conexiones talámicas. La corteza agranular aparentemente no recibe aferencias de VB, ya que sus principales aferencias provienen del núcleo posterior medial (POM). Trabajos realizados en ratas muestran que hay proyecciones directamente de la región de las células granulares hacia la corteza agranular, la corteza agranular parece formar un enlace entre la corteza granular y AGI. Hay también proyecciones directamente del área granular de SI hacia AGI que provienen casi totalmente de la capa Va y la parte profunda de la capa VI, el principal blanco cortical de las células de la capa VI profunda en SI, es la AGI. Un gran número de células de la capa Va mandan proyecciones hacia el estriado, y la capa VI es fuente principal de proyecciones corticotalámicas, ya que las proyecciones celulares hacia AGI se establecen en ambas capas de la corteza motora, que pueden recibir proyecciones de las mismas aferencias del área SI así como el neocórtico y el tálamo. Otras aferencias corticales hacia AGI provienen de SII, ya que esta área es un blanco de VB y las neuronas de SII son responsables de aferencias cutáneas. Esta área es potencialmente otra ruta cortical de aferencias somático-sensoriales hacia AGI. Una tercera fuente de aferencias corticales hacia AGI es la corteza agranular medial, que se



considera separada de AG1 y no es parte de MI porque tiene diferente citoarquitectura y las proyecciones del núcleo medio dorsal (MD) son hacia AGm y no hacia AG1, sin embargo tiene una función motora. AGm recibe aferencias de neuronas corticospinales contenidas en el VL y proyecciones hacia la corteza MI, por lo cual se puede concluir que la corteza AGm es parte de la corteza sensorimotora pero también es distinta a AG1. La posición similar de las conexiones y citoarquitectura de la corteza motora suplementaria MII de primates con AGm sugiere que hay una MII en la rata que ocupa parte o tal vez toda el área de AGm. Sin embargo es posible que AGm sea una única área especializada de un grupo de áreas de la corteza sensorimotora de la rata. Las áreas orbitales de la corteza frontal, corteza perirhinal y corteza parietal posterior mandan proyecciones a AGm pero no a AG1, lo anterior se basa en dos observaciones: primero inyecciones de peroxidasa de rábano para mapeo de áreas cerebrales en ratas involucran a AGm pero no a AG1. AGm parece ser la mayor ruta cortical entre las áreas corticales límbica y frontal y la corteza MI. La remarcada densidad de conexiones de AG1 sugiere que hay un intercambio masivo de información de la corteza motora de un hemisferio hacia el otro. Un patron similar se ha visto también en la corteza motora de monos. El patrón de conexiones intracorticales del área sensorimotora de la rata es muy similar al de la ardilla y el macaco. En la rata, la región del área SI que se activa por estímulos cutáneos es el área 3b que proyecta hacia otras subdivisiones de SI (area 2) y tiene proyecciones densas

hacia MI. A este respecto el área agranular de SI es semejante al área 2 en los monos. Las pequeñas proyecciones del área granular hacia AGI pueden proveer una ruta paralela de información cutánea para MI. La principal fuente talámica de información sensorial somática es VB que no manda proyecciones hacia AGI. Sin embargo aferencias sensoriales periféricas pueden alcanzar a AGI directamente de VL o del núcleo lateral central (Cl), que parece ser blanco de vías espinotalámicas ascendentes, o bien directamente del núcleo posterior medial (PDM) que en la rata recibe algunas aferencias de médula espinal.

En adición a aferencias somático sensoriales, AGI es también blanco de áreas que probablemente estén involucradas en la generación y ejecución de programas motores. Eferencias del pars reticularis de la sustancia negra con otra estructura subcortical hacia MI juega un papel importante en el control motor. Los núcleos talámicos proyectan densamente hacia la capa I fuera de la parte rostral de la corteza. Estas proyecciones pueden proveer de otras aferencias que afecten el nivel general de actividad cortical. Otras características de la MI de la rata sugiere que tiene un importante papel en el control motor, particularmente de extremidades anteriores. Trabajos realizados en ratas reportan que neuronas corticospinales pueden tener influencia monosináptica en neuronas motoras de extremidades anteriores, pero no en extremidades posteriores. Se ha visto que lesiones corticales que involucran AGI pueden alterar la fuerza y distorcionar los movimientos de extremidades anteriores en la

rata, ésto sugiere un papel de MI en la rata, que es diferente al del macaco (Donoghue y col.,1983).

Las vías motoras de la corteza cerebral están dentro de dos grupos : 1) Las proyecciones corticospinales (tracto piramidal), que surgen de las circunvoluciones: precentral, poscentral y temporal y 2) El sistema motor extrapiramidal que surge de los lóbulos: temporal, parietal, y frontal y también de ciertas partes del área occipital. Se sabe que las proyecciones corticales son esenciales para la actividad motora, originándose dentro de la corteza cerebral con respecto al movimiento fásico y ajuste postural (Fulton, 1955).

#### FUNCION MOTORA

La corteza cerebral está integrada a motoneuronas del tallo cerebral y cordón espinal por medio de un sistema de proyecciones, que se clasifican en dos categorías: 1) por las proyecciones piramidales que pasan directamente por la corteza y 2) proyecciones motoras que pasan por la corteza cerebral, en varios niveles suprasegmentales de integración : cuerpo estriado, tálamo, hipotálamo y formación reticular. Las neuronas del área motora, y las de otras regiones de la corteza están sujetas a fluctuaciones en su excitabilidad (Miller y col., 1984).

Existen además del área 4 (área motora) otras áreas motoras suplementarias que también intervienen en el inicio de los movimientos, tales como el área 8 y el área 6, esta última establece conexiones eferentes, con el putamen, núcleo cauda-

dos, claustro, núcleo reticular talámico, núcleo subtalámico, formación reticular del cerebro medio, y conexiones aferentes con, insula y sulcus. En humanos las lesiones en el área motora suplementaria (área 6) ocasionan oclusión de la arteria cerebral anterior que se reporta como causa de mutismo o en caso de lesiones menores severas, causa reducción en el comportamiento espontáneo. El área motora suplementaria no solamente participa en la iniciación de programas motores globales, sino también en subrutinas motoras, posiblemente en la modulación de reflejos espinales. Una característica de las aferencias del área motora suplementaria es su complicado papel en el control motor, por medio de circuitos cerebrales (Sakai, 1990).

Recientes estudios reportan que el área motora suplementaria está relacionada en la planeación e iniciación de movimientos voluntarios (Jürgens, 1984).

Estudios neuroanatómicos sobre el origen del tracto cortico-espinal en la rata, reportan dos regiones distintas en el área dorsal de la corteza frontal. Estas investigaciones mencionan una segunda área rostral que controla extremidades anteriores, identificada como la pequeña región rostral. Aunque los movimientos tales como flexión del codo o extensión de la muñeca pueden ser producidos por ambas áreas, el área que controla el movimiento de las patas delanteras (FL) y que produce movimientos de flexión o extensión de los dedos solamente son controlados por esta área. Recientes estudios reportan dos regiones en la corteza motora de

monos y gatos que controlan movimientos de extremidades anteriores, trabajos realizados en ratas reportan dos áreas para el control de extremidades anteriores, pero solamente el área rostral parece estar involucrada en el control de la musculatura digital. Además éstas dos áreas en la rata no son contiguas como sucede en el mono y el gato sino que están separadas por una zona estrecha que produce movimientos de las vibrisas. Se sugiere que el área rostral (FL) en la rata puede ser contraparte de un área motora suplementaria establecida en otras especies. Sin embargo una característica del área motora suplementaria es que el umbral para producir movimientos es más alto que en la corteza motora primaria (Neafsey y col., 1982).

Es posible que la región rostral que controla el movimiento de patas delanteras es parte del área motora primaria, que por alguna razón ha sido separada de la región caudal FL. La posición yuxtaposicional de la parte sensorial recibe referencias de diferentes estructuras, (tal como patas y cabeza) que pueden proveer un sustrato de movimientos coordinados involucrados en las diferentes partes del cuerpo. Una "fractura somatotópica" en la corteza motora primaria de la rata tiene un importante papel en la coordinación de la mano y la cabeza (Neafsey y col., 1982).

Estudios realizados en ratas muestran que hay una convergencia de las proyecciones de los núcleos VB y VL dentro de la zona de amalgamiento de las áreas sensoriomotora somática. En contraste las áreas corticales SI y MI que controlan la cara reciben solamente proyecciones de uno de los dos núcleos. Es evidente que

muchas, sino es que todas las áreas de la neocorteza reciben aferencias de más de una región del tálamo. Las existencias de múltiples proyecciones talámicas hacia la corteza sensori-motora han sido encontradas en muchos mamíferos. Una fuente importante de aferencias de la corteza sensori-motora de la rata provienen de POM. Esta región talámica en la rata es un sitio terminal de múltiples vías ascendentes del núcleo de la columna dorsal y cordón espinal y del núcleo cerebelar profundo. El área que controla las patas delanteras (HL) puede ser clasificada como área motora suplementaria, porque la estimulación en esta área produce activación de la musculatura controlateral con un bajo umbral. Estudios en otros mamíferos sugieren que el traslape de las áreas corticales SI y MI se presenta en el equidna, armadillo, puercoespín, y perezoso ya que una característica común entre estos mamíferos de diferentes subclases y ordenes, es que tienen una parte o todo el cerebro anterior indiferenciado. El traslape de las áreas SI y MI sugiere la existencia de una alta diferenciación de estructuras corticales, en la corteza de carnívoros y primates. La corteza sensori-motora de la rata contiene también la zona de traslape de estas áreas, pero no tiene un plano de organización en esta zona. Esto puede representar un sistema nervioso que está en "proceso de" diferenciación de las áreas corticales SI y MI. En la rata las áreas corticales especializadas en el control de las vibrisas reciben aferencias de VB pero no de VL. Se puede concluir que el área motora-sensorial que en la rata controla las patas delanteras es una área

especializada relacionada con el requerimiento funcional de las patas delanteras, Donoghue y col. (1979).

#### TRABAJOS REALIZADOS EN CORTEZA MOTORA

Estudios realizados en ratas que convinan luz-oscuridad, movilidad y restricción para ver la posible influencia que tienen sobre el área visual y motora de la corteza cerebra reportan disminución del número de espinas dendríticas en la corteza motora en los animales con espacio restringido independientemente de la condición de luz-oscuridad, a diferencia de la corteza visual que puede ser afectada por las dos condiciones experimentales (Ruiz-Marcos y col.n, 1979).

Trabajos realizados en monos, los cuales fueron sometidos a dos condiciones experimentales, 1) condiciones de privación de contacto táctil y aislamiento social parcial, 2) condiciones de aislamiento social pero con un ambiente enriquecido con escaleras y diversos juegos, 3) el resto de la colonia que no fue tratado se tomo como grupo control. Los resultados reportan que la densidad de espinas dendríticas de células piramidales de la capa IIIB, son significativamente reducidas en las cortezas SI y MI en la condición 1, comparada con el grupo control. La densidad de espinas dendríticas, en la condición 2 son significativamente altas comparadas con la condición 1, pero no son diferentes al control, esto implica que el enriquecimiento ambiental de la condición 2 compensa el efecto del aislamiento social. El comportamiento anormal que resulta del aislamiento social en los monos

presumiblemente tiene una relación neuroanatómica en otras neuronas corticales y/o otras regiones del cerebro. Un decremento en el área dendrítica puede estar reflejando una disminución en la oportunidad de contactos sinápticos y probablemente un decremento en las ramificaciones dendríticas, estudios realizados en ratas, reportan que la reducción en la complejidad de ramificaciones dendríticas producida por la privación contacto social es también asociado a una disminución en la sinápsis (Bryan y col., 1989)

Experimentos realizados en ratas emplean estímulos eléctricos de 1-kHz para producir movimientos que van desde 15 hasta 500 microamperes, con la finalidad de mapear las áreas motoras de la corteza cerebral. El área motora delineada con esta estimulación ocupa solamente la región dorsal de la corteza anterior. Sin embargo con una estimulación de 300-Hz se han detectado otras áreas motoras como el área 4,6, 8 y 10 (Hall y col., 1974).

Varios estudios realizados en ratas muestran que el medio ambiente puede influir en el grosor de la corteza cerebral teniendo mayor repercusión en regiones occipitales que en frontales. Trabajos realizados en la corteza motora de gatos mantenidos en ambientes enriquecidos muestran que esta área de la corteza cerebral es muy resistente a los cambios ambientales ya que se encontró un 2% de aumento en el grosor cortical y esto no es estadísticamente significativo. Esto muestra que las regiones del cerebro son afectadas de distinta manera, por las condiciones ambientales (Beaulieu y col., 1989).



Por otro lado estudios realizados en corteza visual de roedores indican que esta área tiene conexiones aferentes con la corteza motora primaria, en esta región también está contenida la corteza motora suplementaria (MII) y el área frontal de los ojos, la asociación y posible traslape de éstas dos últimas no ocurre en los monos ni en el humano ya que la corteza prearqueada o Área 8 de Walker contiene el área frontal de los ojos y las áreas 6 y 8 contienen parte del área (MII). De manera similar las conexiones del área frontal de los ojos en monos, que en ratas ha sido designada como área 8, incluye aferencias talámicas del núcleo medio dorsal y proyecciones del cordón espinal (Miller y col., 1984).

#### **ASPECTOS GENERALES DEL ESTRÉS (STRESS)**

El estrés se ha definido desde varios puntos de vista, desde el punto de vista biológico el estrés se refiere a varias reacciones emprendidas por el organismo, para restaurar su integridad fisiológica. Selye (1955) define el estrés biológico como la respuesta no específica del organismo a cualquier exigencia del medio, da una definición de estrés que después es usada por los fisiólogos: el estrés denota, la magnitud de fuerzas externas sobre el sistema corporal, el cual tiende a desplazar el sistema de su estado de reposo, basal o de homeostasis. El estrés puede ser indirectamente medido, a través de la respuesta del animal. Los fisiólogos consideran dos conceptos básicos de mecanismos de respuesta al estrés: 1) El síndrome de emergencia de Cannon

(1930), que involucra el sistema simpato-adrenal y enfatiza dos tipos de estímulos: a) la condición de peligro y b) las condiciones medioambientales extremas, el desafío animal por un medioambiente hostil o de peligro tiene una respuesta rápida y total la cual es referida como síndrome de emergencia.

2) El síndrome general de adaptación de Selye (1955), que ocurre cuando hay una exposición gradual o prolongada al medio o para otros agentes estresantes e involucra el eje-hipotálamo-hipófisis-adrenal.

El síndrome es el mismo para todos los cambios no específicos incluidos en un sistema biológico. De acuerdo con Selye (1955), el estrés es la respuesta no específica del cuerpo a cualquier demanda del medio, y los agentes estresantes son el conjunto de fuerzas ambientales que inducen la respuesta no específica, o estrés. La homeostasis o estado basal, esta constantemente amenazado por cambios en el ambiente, para lo cual el organismo da una respuesta o ajuste, que es tomada como una adaptación, el estrés y la adaptación se da constantemente como parte del proceso de vida. Los mecanismos de respuesta propuestos por Cannon y Selye, enfatizan la función de órganos endócrinos relacionados con el estrés (Stott, 1981).

Por otro lado el cuerpo responde a demandas físicas y psicológicas, mediante la liberación de adrenocorticotropina (ACTH) de la hipófisis anterior, glucocorticoides de la corteza adrenal, adrenalina de la médula adrenal y noradrenalina de nervios simpá-

ticos. Estas hormonas sirven para adaptar al organismo a rangos de estrés físico y psicológico, que pueden afectar entre otros a los sistemas cardiovascular e inmune. Cannon (citado por Serlye 1985) reconoce la importancia del sistema simpato-adrenal en reacción a eventos estresantes, producidos por estrés físico y psicológico. Trabajos de laboratorio reportan que diversos agentes nocivos, causan un crecimiento de la corteza adrenal, como consecuencia del síndrome de estrés (Belye, 1985).

Durante las siguientes tres décadas varios investigadores observaron que una variedad de agentes estresantes causan liberación de adrenocorticotropina (ACTH) de la hipófisis anterior. La secreción de ACTH, estimula la síntesis de corticosteroides en la corteza adrenal, a su vez la elevación en los niveles de corticosteroides inhiben la secreción de ACTH de la hipófisis, en un proceso denominado retroalimentación negativa (estimulo-respuesta). La liberación de ACTH de la hipófisis es regulada por el factor liberador de corticotropina (CRF) proveniente del hipotálamo. El CRF llega a la hipófisis por vía sanguínea. Estudios recientes indican que la ACTH puede también ser liberada y regulada por catecolaminas y otras hormonas (Axelrod y col., 1984).

Una variedad de agentes estresantes causan incremento en la actividad del sistema nervioso simpático y en la médula adrenal. Esta actividad produce una descarga de adrenalina y de noradrenalina en el torrente sanguíneo, además de cambios en la actividad enzimática para la síntesis de catecolaminas y concentración de

adrenalina y noradrenalina en el cerebro. Varias condiciones ambientales pueden inducir una respuesta no específica en los organismos, tales como, altas o bajas temperaturas, privación de alimento o agua, reducción del espacio vital, inmovilización, aislamiento, psicológico, social, Selye (1980).

Diversas técnicas para producir estrés en ratas han sido desarrolladas en los últimos años, una de las más efectivas parece ser, la inmovilización (Darlington, 1981).

La inmovilización ha sido un método muy utilizado para producir estrés en ratas de laboratorio, para estudios de regulación endócrina, este modelo combina dos elementos: 1) el estrés emocional (condición de escape) y 2) el estrés físico (trabajo muscular), los cuales activan los sistemas simpatoadrenal y adrenocortical y la glándula hipófisis. También puede causar, incremento en la concentración de adrenalina y noradrenalina en ratas sometidas a un período de estrés prolongado, así como cambios compensatorios en la actividad enzimática para la síntesis de catecolaminas, enzima tirosina hidroxilasa, y dopamina B-hidroxilasa. Estos cambios en la actividad enzimática son regulados por ACTH, glucocorticoides y actividad neuronal. La concentración de catecolaminas en plasma es generalmente considerada como una medida precisa de la actividad del sistema simpato-medular provocada por el estrés. En general los niveles de noradrenalina en plasma son un reflejo de la actividad de los nervios simpáticos, y los niveles de adrenalina reflejan la actividad de la médula adrenal (Axelrod y col., 1984).

Incrementos significativos en los niveles sêricos y en corazón, de tirosina hidroxilasa (TH), por actividad de la médula adrenal y una elevación marcada en la síntesis de catecolaminas después de un período de estrés por inmovilización son reportados por Kventnanky y col. (1984).

Trabajos realizados en animales de laboratorio reportan el efecto de un período de restricción de 45 minutos sobre los niveles de dopamina y el ácido dihidroxifenil-acético (DOPAC) en la corteza frontal del núcleo acumbens, y la cuantificación de la corticosterona plasmática. Los resultados observados fueron una elevación del 30% en la concentración de DOPAC en la corteza frontal, no hubieron cambios en la dopamina (Antelman, 1988).

Se ha clasificado al estrés, en cuatro tipos, de acuerdo a la duración e intensidad del estímulo: en agudo, secuencial, intermitente y crónico. En trabajos realizados en animales de laboratorio, se observó que el estrés crónico tiende a elevar los niveles basales de catecolaminas en plasma y produce aumento en la capacidad para sintetizar y almacenar catecolaminas en tejidos periféricos especialmente en médula adrenal. Experimentos realizados en conejos, sometidos a estrés por inmovilización reportan, por lo menos tres mecanismos involucrados en el control del sistema hipófisis-adrenal, el primero controla la variación diurna de la producción de corticosterona, el segundo está involucrado en la inducción de estrés por liberación de adrenocorticotropina (ACTH), y el tercero controla la secreción de (ACTH) a través de la regeneración de esteroides (McCarthy y col., 1964).

Trabajos realizados, en ratas en condiciones normales, muestran un ritmo diurno en la actividad biosintética de adrenocorticoides en un ciclo de 24 horas (Shapiro y col., 1970).

Por otro lado conejos expuestos a 6 horas de inmovilización muestran un incremento en la actividad biosintética de adrenocorticoides, 80% después de 3 horas y 40% a las 6 horas. También se ha observado que después de repetidas exposiciones a estrés por inmovilización, la glándula adrenal muestra marcado incremento en la sensibilidad a la ACTH exógena. Esto sugiere que la primera aplicación del estrés puede dañar el ciclo circadiano en la actividad del sistema hipófisis-adrenal, sin embargo después de repetidas exposiciones al estrés, la ritmicidad no es afectada grandemente debido a un proceso de adaptación al estrés (Kawakami y col., 1972).

Trabajos realizados en el área de Locus coeruleus (LC) de ratas reportan que éste es la principal fuente de células noradrenérgicas en el cerebro. Las neuronas del Locus coeruleus son espontáneamente activadas y la estimulación de receptores alfa adrenérgicos, los cuales se encuentran en alta densidad en ésta área, inhiben la actividad de estas células. Una función importante de las neuronas del LC, en ciertos comportamientos están particularmente asociadas con ansiedad y estrés (Pavcovich y col., 1990).

## ESTRES DURANTE LA GESTACION

Diversos tipos de estrés aplicados durante la gestación, tales como, desnutrición, ansiedad, inmovilización, temperaturas extremas, sobrepoblación etc., producen reducción del peso materno y alargamiento del período de gestación, además de alteraciones en la conducta materna. Cabe destacar que a nivel de los fetos pueden también detectarse alteraciones producidas por el estrés, tales como hendiduras palatales y un aumento de mortalidad fetal. En este caso mueren más machos que hembras, siendo ya conocido el hecho de que las hembras resisten mejor cualquier situación de estrés (Rojo\_Fernandez, 1985).

Investigaciones realizadas en animales de laboratorio reportan que el estrés puede interrumpir el proceso de gestación a diferentes niveles y sugieren que el mecanismo de acción puede incluir alteraciones en la secreción de gonadotropina coriónica, secreción placentaria o lútea y sangrado uterino (Eukera y col., 1973).

Inyecciones de cortisol a ovejas de 120 a 130 días de gestación, aumentan los niveles de cortisol materno-fetal, en virtud de que éste atraviesa la barrera placentaria, provocando decremento de la adenocorticotropina (ACTH) materna repercutiendo en una baja respuesta de la ACTH fetal al estrés, cuando fueron tratados con nitroprusiato de sodio como agente hipotensor. Diferentes agentes estresantes producen alteraciones en el com-

portamiento sexual de machos y hembras. Esto enfatiza la influencia del medio para situaciones de estrés. Varios estudios indican que el estrés materno produce alteraciones en el desarrollo de los descendientes, esto incluye, decremento en el tamaño y viabilidad de la camada, retraso o modificación en el peso corporal, cambios en proteínas cerebrales, ácidos nucleicos y actividad enzimática, así como incremento en catecolaminas cerebrales, anomalía en la actividad adrenocortical y cambios en el comportamiento. Con respecto al comportamiento sexual las crías de ratas expuestas a estrés periódico, muestran modelos anormales en el comportamiento sexual, tales como falta de interés en el apareamiento, agresividad hacia la hembra y escasas erecciones (Wood y col., 1984).

Por otro lado se han observado trastornos en la diferenciación de áreas cerebrales, responsables del comportamiento sexual en el adulto. Descendientes masculinos de hembras sometidas a estrés durante la gestación muestran bajos niveles de testosterona en los días 18 y 19 de gestación. De igual manera se analizaron los efectos del estrés por inmovilización prenatal, en descendientes femeninos, de hembras estresadas durante la gestación y se observó decremento en el ciclo estral, apertura vaginal temprana, aumento en tamaño de las glándulas adrenales y disminución de hormonas gonadales durante el período de diferenciación sexual que pueden alterar la reproducción en estas hembras modificando su receptividad o secreción ovárica (Menéndez-Patterson, 1982).



Estudios realizados en ratas reportan un decremento en la actividad de la 3 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa (3 $\beta$ -HSD), en testículos fatales a los 16 y 20 días de gestación, de machos descendientes de hembras estresadas. Sin embargo este decremento persiste en machos adultos de 90 días de edad (Pollar y col., 1985).

Trabajos realizados en ratas, demuestran que el estrés por inmovilización aplicado a hembras gestantes puede influir de manera indirecta en los fetos por cambios fisiológicos o conductuales de la madre. El estrés administrado durante la gestación, retarda el desarrollo motor de los descendientes. También se han encontrado cambios en los niveles de neurotransmisores en el cerebro tanto de la madre como de sus descendientes de estos últimos medido en edad adulta (Weller y col., 1988).

Estudios realizados en ratas demuestran que descendientes de madres estresadas durante la gestación presentan cambios neuroquímicos, como decremento en el DNA, así como en la concentración de proteínas en la corteza cerebral, hipotálamo y cerebelo (Petrópoulos y col., 1972).

El estrés aplicado durante la gestación, altera el comportamiento sexual de sus descendientes, así como los niveles de aminas biogénicas tales como la serotonina 5- hydroxytriptamina (5-HT) y su principal metabolito el ácido 5 hydroxyindolacético 5-HIAA (De Souza y col., 1986).

También se observó hiperactividad motriz, de los 23 a los

60 días de vida postnatal, y cambios en la distribución de receptores serotoninérgicos en el SNC, afectando procesos conductuales y fisiológicos observables en períodos postnatales aún cuando el estímulo estresante ha dejado de persistir (Peters, 1986).

## II JUSTIFICACION DEL TRABAJO

Los estudio de Weller (1987), realizados en ratas sometidas a inmovilización, indican retardo en el desarrollo motor. Por otro lado Ruiz-Marcos (1979), reporta disminución de ramificaciones dendríticas en crías de ratas sometidas a condiciones de inmovilización, estos trabajos constituyen una aportación al conocimiento de la alteración provocada por estrés, en sustratos morfológicos y conductuales. Se conocen numerosos trabajos sobre los efectos que tiene el estrés en otras áreas de la corteza cerebral, tales como el área visual, sin embargo se tiene poco conocimiento de los efectos del estrés sobre el área motora.

Es por esto que el presente trabajo, trata de conocer, los efectos que tiene el estrés por inmovilización aplicado a ratas gestantes en el desarrollo neuronal del área motora de la corteza cerebral de sus descendientes.

### III OBJETIVOS :

Determinar, por medio de un análisis morfométrico, el efecto del estrés por inmovilización prenatal sobre el número de ramificaciones y espinas dendríticas, así como en el diámetro del soma de neuronas piramidales de la V capa del corteza motora, en descendientes de 14 y 21 días de edad de ratas Wistar sometidas a estrés por inmovilización durante la etapa de gestación, así como contribuir al conocimiento de algunos efectos nocivos del estrés.

### IV HIPOTESIS

Ya que el estrés materno aplicado durante la gestación produce alteraciones a diferentes niveles, tales como conductuales y fisiológicos, la hipótesis de trabajo es que el estrés por inmovilización aplicado a ratas Wistar en la etapa de gestación disminuirá el grado de complejidad neuronal en sus descendientes.

### V MATERIAL Y METODO

Se utilizaron ratas de la cepa Wistar, nulíparas, activas reproductivamente, 10 hembras de 200-250 g. y 3 machos de 300-350 g., los cuales se mantuvieron en condiciones normales de biotério, con libre acceso a la comida y bebida. A todos los animales se los mantuvo en cajas individuales hasta el día del apareamiento en que se colocaron 3 hembras con un macho en cajas familiares

de acrílico, con agua y comida comercial para roedores a libre acceso. Se hicieron muestras vaginales, para verificar la presencia de espermatozoides y poder determinar el primer día de gestación. Las hembras preñadas se distribuyeron al azar en dos grupos: grupo control y grupo experimental con 5 hembras cada uno.

Las hembras del grupo control fueron trasladadas a cajas individuales donde se mantuvieron con alimento y agua a libre acceso durante todo el experimento, mientras que el otro grupo fue sometido a periodos de estrés por inmovilización durante la gestación. Para lo cual se colocó a cada hembra, en un dispositivo especial, que consistió, en una caja de aluminio de 20 x 8 x 7 cm. y una lámina del mismo material, que corría libremente y permitía adaptarse al cuerpo del animal.

El estrés se aplicó durante toda la gestación, en periodos que variaron en un rango de 3 a 9 horas diarias, asignado en base a una tabla de números aleatorios, para evitar una adaptación al estrés. Se registró el peso corporal de las crías a los 0, 14 y 21 días de vida postnatal en estas mismas edades fueron sacrificados los animales. Se emplearon 43 crías del grupo control y 52 del grupo experimental, 12 animales controles fueron sacrificados a los 0 días, 16 a los 14 días y 15 a los 21 días, en el grupo experimental se sacrificaron, 20 crías a los 0 días, 17 a los 14 días y 15 a los 21 días. Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (55 mg/kg de peso) y se perfundieron por vía intracardiaca con formol-fosfatos al 10% 0.1 M y

pH 7.2.

El encéfalo fué extraído rápidamente y se hicieron bloques de 2 mm de espesor del área motora, estos bloques se mantuvieron en una solución de formol-fosfatos durante 3 días, para posteriormente ser procesados con la técnica de Golgi rápido, se trasladaron a una solución de dicromato de potasio al 2.4% y tetróxido de osmio al 0.2 % durante 7 días, después se pasaron a una solución de nitrato de plata al 0.75% durante 24 horas, posteriormente se pasaron a una mezcla de alcohol etílico y eter 1:1, en seguida se colocaron en nitrocelulosa de porcentajes graduales 5, 10, 15 y 30%, y se incluyeron en nitrocelulosa 30% polimerizándose con vapores de cloroformo durante 24 horas. Los bloques obtenidos se cortaron, con un microtomo de deslizamiento, obteniéndose cortes frontales de 90 micras de grosor los cuales fueron deshidratados en alcoholes graduales de 70, 80 y 90%, se pasaron a propanol-etanol absoluto, 2 cambios de propanol, terpinol y xilol, fueron montados con resina sintética obteniéndose laminillas con 6 cortes cada una. Se seleccionaron los cortes que tenían células impregnadas y fueron observados al microscopio estereoscópico para marcar el área motora, apoyándose en el atlas neuroanatómico de Paxinos y Watson (1982).

A cada preparación, se le asignó un número al azar, y sin tener conocimiento del grupo a analizar se determinaron los siguientes parámetros: 1) profundidad de la neurona, la cual se determinó mediante la distancia de la superficie de la corteza a la base neuronal, 2) el eje mayor y menor del soma, 3) el número

de intersecciones dendríticas con 8 círculos concéntricos separados uno de otro por 25 micras, de acuerdo al método de Sholl (1953), Ver figura 2 y 4) el número de espinas dendríticas en segmentos de 50 micras.

Todas las mediciones se hicieron utilizando una reglilla ocular, previamente calibrada en un microscopio óptico marca Zeiss. Para los parámetros 1 y 2, se usó un objetivo de 10x, y uno de 40x planoapocromático para intersecciones dendríticas, y uno de 100X para la cuantificación de espinas. La cuantificación de ramificaciones se realizó enfocando la neurona y con ayuda de una cámara lúcida, se hizo coincidir la neurona con un esquema transparente que contenía 8 círculos concéntricos separados 25 micras uno del otro, ver fig. 2. Una vez terminadas las mediciones, se identificó cada preparación para conocer la edad y condición a que correspondía cada corte. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS (Paquete de estadística para las ciencias sociales versión 3.0). Primeramente se aplicó un análisis de varianza de dos vías y posteriormente se aplicó la prueba de Tukey para encontrar las diferencias entre cada grupo.

## VI RESULTADOS

Las tablas y gráficas que se presentan a continuación muestran los resultados de los parámetros analizados en el presente estudio. Cabe aclarar que las neuronas de crías de 0 días no se impregnaron por lo que no se analizaron las estructuras neuronales propuestas anteriormente.

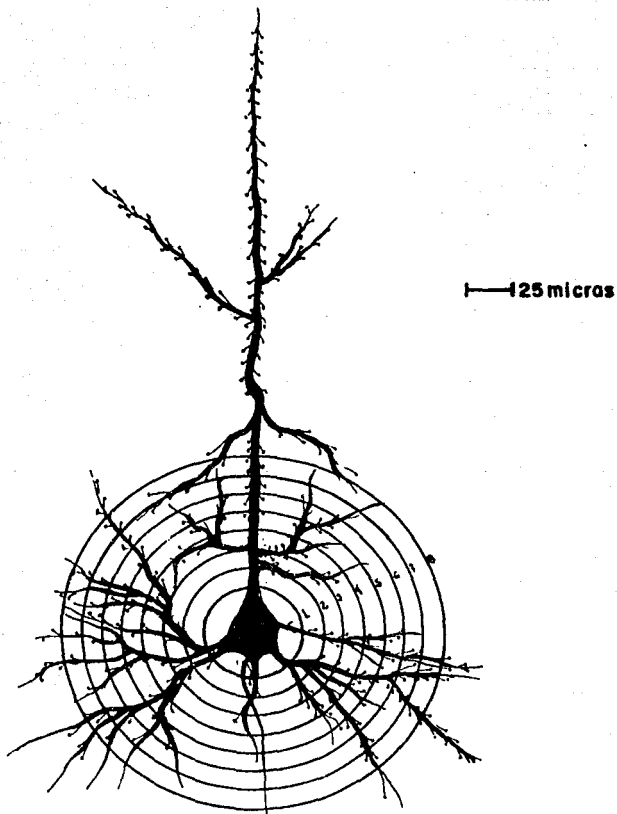


Figura 2.  
Dibujo realizado con cámara lúcida a 40x de una neurona piramidal de la V capa de la corteza motora de rata, superpuesta con ocho círculos concéntricos separados 25 micras uno de otro, para la cuantificación del número de intersecciones dendríticas.

#### PESO CORPORAL.

El cuadro 1 y gráfica 1, muestran los valores, del tamaño de la muestra (n), el promedio ( $\bar{x}$ ), desviación estandar (d.s.), porcentaje de cambio, y la significancia al nivel de 0.05 del valor de p de acuerdo a la prueba de Tukey, de crías de 0, 14 y 21 días de edad.

Para 0 días, existe un porcentaje de cambio de -6%, lo que representa un leve decremento en el peso corporal de las crías el grupo control con respecto del experimental sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa con la prueba de Tukey. Para 14, días el porcentaje de cambio es de -13.09%,  $p < 0.05$  estos valores son estadísticamente significativos y representan una disminución en el peso corporal del grupo experimental con respecto al grupo control para esta edad. Para 21 días el porcentaje de cambio es de -3.02,  $p > 0.05$  estos valores no son estadísticamente significativos, por lo que no representan disminución en el peso corporal. También se puede apreciar en los resultados diferencias estadísticamente significativas entre las edades.

#### PROFUNDIDAD NEURONAL.

El cuadro 2 y gráfica 2 ilustran los datos encontrados de la profundidad neuronal, la cual nos indica la ubicación que tienen

Tanto a los 14 días como a los 21, las diferencias obtenidas para este parámetro no son estadísticamente significativas,



EDAD (Día)	CONDICION	n	x	d.s.	e.s.	% cambio	P
8	C	46	6.6	0.58	0.00	-6.8	N.S.
	E	52	6.2	0.61	0.00		
14	C	37	25.2	2.9	0.48	-13.09	"
	E	36	21.9	2.3	0.38		
21	C	22	36.4	3.4	0.73	-3.02	N.S.
	E	15	35.3	3.0	0.78		

n = p < 0.05

N.S. no significative

C control

E experimental

**CUADRO 1**

Peso corporal de crías experimentales y controles de 8, 14 y 21 días de vida postnatal de madres estresadas durante la gestación.

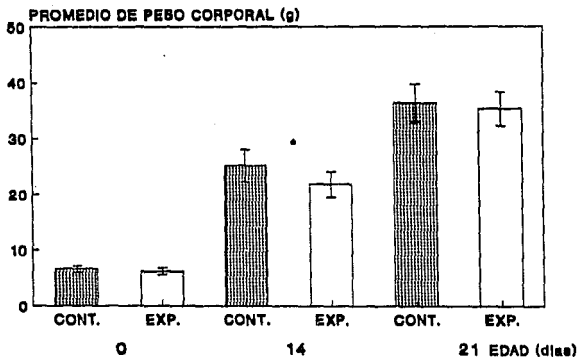
EDAD (días)	CONDICION	n	x	d.s.	e.s.	% cambio	P
14	C	37	973.1	84.1	14.0	-6.6	N.S.
	E	37	982.0	95.3	15.0		
21	C	21	1061.4	93.6	20.0	-0.99	N.S.
	E	23	1054.0	110.2	23.4		

N.S. = No significativo

**CUADRO 2**

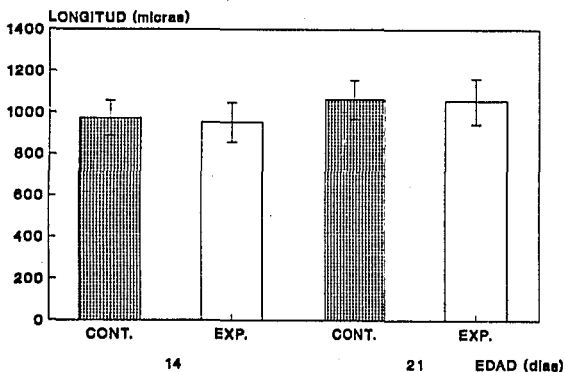
Profundidad de neuronas piramidales de la U capa de la corteza motora en crías de 14 y 21 días de vida postnatal de madres estresadas durante la gestación.

## PROMEDIO DEL PESO CORPORAL DE CRIAS A LOS 0, 14 Y 21 DIAS DE VIDA POSTNATAL.



Gráfica 1  
Valores promedio del peso corporal de crías experimentales y sus controles de ratas estresadas durante la gestación.

**PROFUNDIDAD DE NEURONAS PIRAMIDALES DE LA V CAPA DE LA  
CORTEZA MOTORA EN RATAS DE 14 Y 21 DIAS.**



**Gráfica 2**

Valores promedio de la profundidad de neuronas piramidales de la V capa de la corteza motora de crías experimentales y sus controles de ratas estresadas durante la gestación.

obteniéndose un porcentaje de cambio de -6.6%,  $p > 0.05$  para 14 días y -0.99%,  $p > 0.05$  para 21 días.

#### EJE MENOR.

El cuadro 3 y gráfica 3, muestran los valores del eje menor del cuerpo neuronal, en neuronas de la V capa del área motora, de crías de 14 y 21 días.

El análisis de estos resultados muestra, que tanto para 14 como para 21 días no hay diferencias estadísticamente significativas encontrándose para 14 días un porcentaje de cambio de 3.4% y para 21 días el porcentaje de cambio es de 1.6%.

#### EJE MAYOR.

El cuadro 4 y gráfica 4 muestran la distribución de los valores del eje mayor del soma de neuronas de la V capa del área motora, en los grupos control y experimental a los 14 y 21 días. Los resultados analizados para este parámetro tanto para 14 como para 21 días de edad no muestran diferencias estadísticamente significativas encontrándose para 14 días un porcentaje de cambio de -2.3% y para 21 días un porcentaje de cambio de -5.5%.

#### ESPINAS DENDRITICAS.

Los cuadros 5, 6 y la gráfica 5, muestran los valores obtenidos del promedio, desviación estandar, porcentaje de

EDAD (días)	CONDICION	n	x	d.s.	e.s.	% cambio	P
14	C	37	17.4	2.22	0.37		
	N	35	18.0	2.87	0.48	+3.4	N.S.
21	C	22	18.3	3.1	0.67		
	N	27	18.6	3.1	0.60	+1.6	N.S.

N.S. = No significativo

**CUADRO 3**

Eje menor del soma de neuronas piramidales de la U capa, de la corteza motora en crías de 14 y 21 días de vida postnatal.

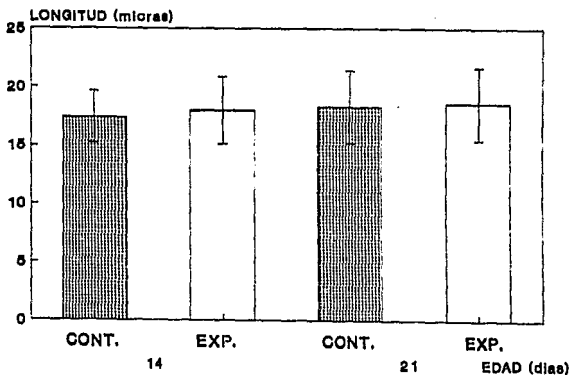
EDAD (días)	CONDICION	n	x	d.s.	e.s.	% cambio	P
14	C	37	25.7	3.96	0.65		
	E	35	25.1	3.92	0.64	-2.3	N.S.
21	C	22	25.3	4.48	0.97		
	E	27	26.7	3.79	0.74	-5.5	N.S.

N.S. = No significativo

**CUADRO 4**

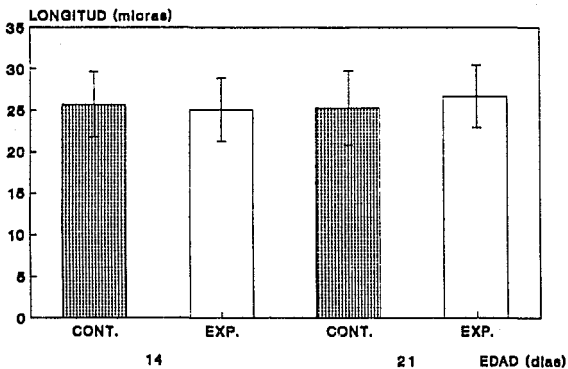
Eje mayor del soma de neuronas piramidales de la U capa de la corteza motora en crías de 14 y 21 días de vida postnatal.

EJE MENOR DEL SOMA DE NEURONAS PIRAMIDALES DE LA V CAPA  
DE LA CORTEZA MOTORA EN RATAS DE 14 Y 21 DIAS.



Gráfica 3  
Valores promedio del eje menor del soma de neuronas piramidales de la V capa de la corteza motora, de crías de ratas estresadas durante la gestación.

EJE MAYOR DEL SOMA DE NEURONAS PIRAMIDALES  
DE LA V CAPA DE LA CORTEZA MOTORA.



Gráfica 4

Valores promedio del eje mayor del soma de neuronas piramidales de la V capa de la corteza motora, de crías experimentales y sus controles de ratas estresadas durante la gestación.

DISTANCIA (micras)	CONDICION	n	x	d.s.	e.s.	% cambio	P
0-50	C	39	6.1	6.4	1.0		
	E	38	4.2	4.2	0.52	-31.1	N.S.
50-100	C	39	16.8	10.2	0.52		
	E	38	10.9	5.6	0.97	-35.1	"
100-150	C	39	26.1	14.4	2.3		
	E	38	16.3	9.3	1.5	-37.5	"
150-200	C	38	25.3	14.4	2.3		
	E	38	21.1	10.0	1.7	-16.6	N.S.
200-250	C	36	24.9	17.3	2.8		
	E	32	18.5	15.2	2.7	-25.7	N.S.

\* p < 0.05

CUADRO 5  
 Número de espinas de la dendrita apical en segmentos de 50 micras de  
 neuronas piramidales de la V capa de corteza motora en crías de 14  
 días de vida postnatal.

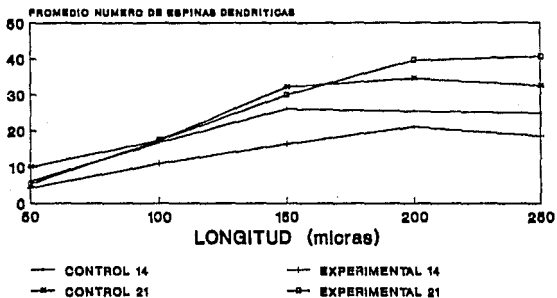


DISTANCIA (micras)	CONDICION	n	x	d.s.	e.s.	X cambio	p
0-50	C	21	10.0	9.7	2.1	-54	N.S.
	K	25	5.4	5.6	1.1		
50-100	C	21	17.3	10.7	2.3	-1.1	N.S.
	E	25	17.3	10.2	2.0		
100-150	C	21	32.1	9.5	2.1	-6.8	N.S.
	E	25	29.9	16.5	3.3		
150-200	C	21	34.5	14.2	3.1	-14.4	N.S.
	E	24	39.5	14.9	3.1		
200-250	C	21	32.4	20.7	4.6	-25.3	N.S.
	K	23	40.6	17.3	3.6		

N.S.: No significativo

CUADRO 6  
Número de espinas de la dendrita apical en segmentos de 50 micras de neuronas piramidales de la V capa de la corteza motora, en crías de 21 días de vida postnatal.

NUMERO DE ESPINAS DE LA DENDRITA  
PRINCIPAL DE NEURONAS PIRAMIDALES  
DE LA V CAPA DE LA CORTEZA MOTORA.



\* p < 0.05

Gráfica 5.  
Promedio del número total de espinas de la dendrita apical en segmentos de 50 micras, de crías de rata Wistar, a los 14 y 21 días de edad postnatal, tanto de animales control como de experimentales.

cambio, del grupo control con respecto al experimental y valor de  $p$ , de acuerdo a la prueba de Tukey a los 14 y 21 días de edad.

Para 14 días, en el primer segmento de 0-50 micras el porcentaje de cambio es de -31.1%,  $p > 0.05$  estas diferencias no son estadísticamente significativas por lo que no se encuentran variaciones en el número de espinas del grupo experimental con respecto al grupo control. En el segundo segmento de 50-100 micras el porcentaje de cambio es de -35.1%,  $p < 0.05$ , estas diferencias son estadísticamente significativas lo que representa una disminución de espinas dendríticas. Para el tercer segmento de 100-150 micras el porcentaje de cambio es de -37.5%,  $p < 0.05$  estos datos muestran diferencias estadísticamente significativas, lo que representa disminución de espinas dendríticas en este segmento. En el cuarto y quinto segmento las diferencias no son estadísticamente significativas presentando porcentajes de cambio de -16.6%, y -25.7% respectivamente. Para 21 días en todos los segmentos analizados con la prueba de Tukey, las diferencias no son estadísticamente significativas por lo que se puede interpretar como que no hay disminución de espinas, en el grupo experimental con respecto del control.

#### INTERSECCIONES DENDRÍTICAS.

Los cuadros 7,8 y la gráfica 6 ilustran los valores del promedio, desviación estándar, porcentaje de cambio y  $p$ , de acuerdo a la prueba de Tukey obtenidos para el número de intersecciones dendríticas con ocho círculos concéntricos de los

No. CIRCULO	CONDICION	n	x	d s.	e.s.	% cambio	P
1	C	37	9.2	2.0	0.55	-10.8	N.S.
	E	36	8.2	2.5	0.49		
2	C	37	13.4	4.5	0.75	-23.1	*
	E	36	10.3	4.3	0.71		
3	C	37	13.2	4.0	0.66	-25.3	*
	E	36	10.0	4.5	0.75		
4	C	37	11.2	4.3	0.71	-29.4	*
	E	36	7.9	4.8	0.80		
5	C	37	8.8	4.1	0.68	-30.6	*
	E	36	6.1	3.9	0.65		
6	C	37	6.0	2.6	0.43	-30.0	*
	E	36	4.2	2.3	0.38		
7	C	37	4.0	2.1	0.35	-33.0	*
	E	36	3.2	1.9	0.31		
8	C	37	3.7	2.1	0.35	-37.8	*
	E	36	2.3	1.3	0.21		

\* =  $p < 0.05$

CUADRO 7  
Intersecciones de las ramificaciones dendríticas con ocho círculos concéntricos en neuronas piramidales de la U capa de la corteza motora en crías a los 14 días de vida postnatal.

No.	CIRCULO	CONDICION	n	x	d.s.	e.s	% cambio	p
1	C		21	9.1	2.5	0.34		
	E		23	8.0	2.3	0.42	-17.3	"
2	C		21	12.6	5.0	1.10		
	E		23	7.0	2.7	0.57	-38.0	"
3	C		21	11.0	5.3	1.10		
	E		23	8.2	3.9	0.82	-26.4	"
4	C		21	10.4	6.2	1.30		
	E		23	6.2	2.7	0.57	-40.3	"
5	C		21	9.7	4.8	1.06		
	E		23	5.6	3.1	0.65	-42.2	"
6	C		21	7.0	3.3	0.73		
	E		23	3.9	2.3	0.48	-44.2	"
7	C		21	5.3	2.2	0.48		
	E		23	3.5	2.0	0.42	-33.9	"
8	C		21	3.2	1.4	0.31		
	E		23	2.4	1.3	0.27	-25.0	"

\* p < 0.05

CASERO 8

Interrupciones de ramificaciones dendríticas con ocho círculos simétricos en neuronas piramidales de I a 8 capas de la corteza entera en crías de 21 días de vida postnatal.



PARAMETRO	ANOVA			TUKEY			
	VALORES DE F			ESTRES		EDAD	
	ESTRES	EDAD	INTER.	(C vs.E)		(14 vs 21E)	
				14	21	C	E
SOMA							
EJE MENOR	0.836 N.S	2.047 N.S	0.094 N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
EJE MAYOR	0.000 N.S	0.818 N.S	3.757 N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
PROFUNDIDAD	0.963 N.S	0.127 N.S	0.911 N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
INTERSECCIONES DENDRITICAS							
CIRCULO 1	3.506 N.S	0.166 N.S	0.000 N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
CIRCULO 2	3.506 N.S	0.166 N.S	0.000 N.S	*	*	N.S	N.S
CIRCULO 3	9.502 **	5.55 *	0.051 N.S	*	*	N.S	N.S
CIRCULO 4	9.584 **	4.593 *	0.342 N.S	*	*	N.S	N.S
CIRCULO 5	7.815 **	0.286 N.S	2.330 N.S	*	*	N.S	N.S
CIRCULO 6	13.716 ***	0.214 N.S	1.167 N.S	*	*	N.S	N.S
CIRCULO 7	11.048 ***	0.055 N.S	0.002 N.S	*	*	N.S	N.S
CIRCULO 8	11.087 ***	3.894 *	1.521 N.S	*	N.S	N.S	N.S

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

\*\*\* p < 0.001

CUADRO 9 Cambios debidos al estrés, edad e interacción de ambos factores.

PARAMETRO	ANOVA			TUKEY			
	VALORES DE F			ESTRES		EDAD	
	ESTRES	EDAD	INTER.	(C vs.E)		(14 vs 21E)	
				14	21	C	E
ESPINAS DENDRITICAS							
50 MICRAS	7.150 **	1.687 N.S	6.947 *	N.S	N.S	N.S	N.S
100 MICRAS	8.854 **	1.298 N.S	0.881 N.S	*	N.S	N.S	*
150 MICRAS	12.553 ***	61.060 ***	0.113 N.S	*	N.S	N.S	*
200 MICRAS	0.019 N.S	74.721 ***	0.190 N.S	N.S	N.S	N.S	*
250 MICRAS	0.006 N.S	50.835 ***	2.307 N.S	N.S	N.S	N.S	*

\* p < 0.05  
 \*\* p < 0.01  
 \*\*\* p < 0.001

CUADRO 10 Cambios debidos al estrés, edad e interacción de ambos factores.



PARAMETRO	ANOVA			TUKEY						
	VALORES DE F			ESTRES			EDAD			
	ESTRES	EDAD	INTER	(C vs.E)			0 vs		14 vs	
				0	14	21	14	21	21	21
C	E	C	E	C	E	C	E			
PESO CORPORAL	0.009	15.15	0.002	N.S *	N.S	*	*	*	*	*

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

\*\*\* p < 0.001

CUADRO 11 Cambios debidos al estrés, edad e interacción de ambos factores.

grupos control y experimental a los 14 y 21 días de vida postnatal.

Para 14 días en el primer círculo el porcentaje de cambio es de -10.8, estas diferencias no son estadísticamente significativas. En todos los demás círculos se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con porcentajes de cambio que van en orden descendente desde -23.1 para el círculo 2; -25.3 en el tercer círculo; -29.4 para el cuarto círculo; -30.6 para el quinto; -30.0 % en el sexto; -33 % en el séptimo círculo y de -37.8 % para el círculo ocho.

Para 21 días en todos los círculos se encuentran diferencias estadísticamente significativas, los porcentajes de cambio encontrados son, en el círculo 1 de -17.3%, para el círculo 2; -38.0%; para el tercero -26.4%; para el cuarto -40.3%; para el quinto -42.2%; para el sexto -44.2%; para el séptimo - 33.9%; y para el octavo -25.0% estos valores representan disminución en el número de ramificaciones dendríticas.

## VII DISCUSION.

Los resultados del presente trabajo muestran el daño ocasionado por el estrés, sobre el desarrollo de neuronas piramidales, de la V capa del área motora, en crías de ratas estresadas durante la gestación. En este estudio a nivel de microscopía de luz el tamaño del cuerpo neuronal no se vió alterado, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas

en el eje mayor y menor del soma, de neuronas piramidales de la V capa de la corteza motora, lo cual indica que el cuerpo neuronal es más refractario a cambios ambientales. Las diferencias en la profundidad del cuerpo neuronal medida desde la pia hasta la base del soma obtenidas con la prueba de Tukey no son estadísticamente significativas, lo que indica que las neuronas medidas se localizan en la misma zona. En cuanto al peso corporal de los neonatos, no se encontraron diferencias significativas para 0 y 21 días, estos datos están de acuerdo con los datos reportados por, Rojo-Fernandez (1985) quien no encontró diferencias significativas en el peso corporal de crías de ratas gestantes sometidas a estrés por inmovilización. Sin embargo a los 14 días los datos obtenidos reportan una disminución del peso corporal del grupo experimental con respecto del control, esto puede ser atribuido a que los organismos responden de manera diferente a los cambios que ocurren en su entorno, pudiendo ser más afectados a los 14 días, edad en la que ocurren cambios importantes en el animal tales como apertura de los ojos.

Las principales estructuras celulares cerebrales de las crías afectadas por el estrés a que estuvo sometida la madre, fueron: 1) Las ramificaciones del árbol dendrítico y 2) El número de espinas a lo largo de la dendrita apical, en menor grado.

A los 14 días se observó decremento significativo de las intersecciones dendríticas en todos los círculos con excepción del primero, así como disminución significativa del número de espinas dendríticas en segmentos mediales de 50-100 y 100-150 micras.

Para 21 días, en todos los círculos se encuentra disminución en las ramificaciones del árbol dendrítico, excepto en el último círculo y no se encontraron diferencias significativas en el número de espinas en ningún segmento. Estos resultados demuestran que el estrés materno aplicado durante la gestación afecta el desarrollo neuronal de sus descendientes, la dendroarquitectura (desarrollo dendrítico), y el desarrollo de contactos sinápticos (desarrollo de espinas).

Trabajos realizados en animales de laboratorio, reportan disminución de ramificaciones y espinas dendríticas, en neuronas de la corteza visual, de crías de ratas desnutridas en etapa gestacional. Varios estudios confirman, que el sistema nervioso central integra procesos, en respuesta a estímulos aferentes, que ocurren en áreas interconectadas neuronalmente, tales como las estructuras neocorticales (Salas y col., (1974). Una significativa disminución, en la densidad de ramificaciones y espinas dendríticas puede disminuir la capacidad de nuevas interconexiones y la posibilidad de interacciones neuronales potenciales. La reducción en la complejidad de estructuras neocorticales, puede ser responsable de la disminución en la capacidad de aprendizaje y reducción del comportamiento adaptativo, en animales adultos que fueron desnutridos en etapas tempranas de la vida, Salas y col. (1974).

Para ramificaciones dendríticas, a los 14 días la curva para el grupo experimental esta muy por abajo de la curva del grupo

control lo que denota una marcada disminución en el número de del control. Para 21 días, la curva que describen los datos, puede interpretarse como un retardo o desfaseamiento, en el desarrollo del árbol dendrítico, ya que los datos del grupo experimental, se encuentran aun más abajo que el grupo control de 14 días, incluso se observa un comportamiento muy similar a éste último.

West y col. (1976), reportan una marcada disminución en la densidad de ramificaciones dendríticas, de células en cesta del cerebelo, así como disminución de 16% y 19% en ramificaciones de células granulares, en crías de ratas sometidas a desnutrición gestacional.

Shapiro (1970), reporta aumento en la complejidad del árbol dendrítico, así como un incremento en el número de espinas en cerebelo de crías de ratas expuestas a medio ambientes enriquecidos.

Por otro lado, se sabe que las dendritas, adquieren su patrón de maduración, durante las primeras tres semanas de vida postnatal y presentan modificaciones, a través de la vida del animal o por alteraciones en el medio, que pueden afectar estructuras corticales, tales como, neuronas de desarrollo temprano como las de la V capa de la corteza motora. El retardo en la maduración, de los sistemas aferentes específicos, que llegan a la corteza, influyen en la maduración, de las estructuras postsinápticas, por ausencia de una influencia inductora. Estos datos se pueden relacionar con la disminución en el número de espinas dendríticas observado a los 14 días. La disminución en las

ramificaciones dendríticas, disminuye la superficie de contacto neuronal, que aunado al decremento de espinas, se traduce en una reducción, del potencial de interacción neuronal, cuyo resultado funcional es difícil de predecir. Con lo que respecta a espinas dendríticas, a los 14 días la curva descrita por los datos, muestra decremento significativo al comparar los datos del grupo experimental con los del grupo control, sólo en los segmentos mediales de 50-100 y de 100-150 micras. A los 21 no hubieron diferencias significativas en ningún segmento, lo que puede atribuirse a una recuperación de los animales.

Cordero, (1976) reporta que la desnutrición en etapas tempranas del desarrollo, causa reducción en las dendritas de neuronas piramidales, tanto en la disposición como en el número de ramificaciones.

Felton (1982), Parnavelas (1985) reportan que el suministro monoaminérgico es una de las aferencias tempranas que inervan la neocorteza durante la embriogénesis y estas tienen una organización pionera neural además de que pueden ejercer influencias neurotróficas sobre el desarrollo neural, esto puede relacionarse con una disminución de aferencias monoaminérgicas en general. Con lo que respecta, al patrón de densidad, de las espinas dendríticas, sobre la dendrita apical, de las neuronas estudiadas en animales controles a los 14 y 21 días de vida postnatal, siguen el patrón descrito por previos autores Peters 1970, Valverde (1968), quienes reportan que en las porciones proximales al cuerpo neuronal, el número de espinas dendríticas, es mínimo

y aumenta conforme se avanza hacia la porción terminal de la dendrita apical, alcanzando un pico en la porción media de la dendrita, y paulatinamente constante en porciones distales. También, se observó un comportamiento ascendente con respecto a la edad, que está de acuerdo con lo que reporta Marin-Padilla (1967), quien demostró que el número de espinas sobre la dendrita apical se incrementa con la edad, y su distribución sigue un patrón característico. El incremento en el número de espinas dendríticas no afecta la distribución característica a lo largo de la dendrita apical. Sin embargo la corteza motora, la somestésica y la auditiva siguen un patrón similar. Bryan y col.(1989), reportan que el aislamiento prolongado produce, reducción de ramificaciones dendríticas, así como disminución del macacos en aislamiento sensoriomotor, así como retraso, en el desarrollo general del animal.

Por otro lado, Ruiz-Marcos (1979), observó, que la restricción, produce un decremento significativo, en el número de espinas dendríticas, en el área motora, así como en el área visual de ratas sometidas a estímulos de luz-oscuridad y restricción. Estos resultados concuerdan con las observaciones hechas por Weller (1987), quien reporta deterioro de la conducta motriz en animales sometidos a estrés. Cuando una rata ve más objetos, los toca y se mueve alrededor de ellos, aumentan las sinápsis y la interconexión neuronal. Si por el contrario la rata se mantiene aislada y sin estimulación, disminuyen las dendritas y las interconexiones (Monckeberg, 1985).

Granados (en prensa, 1991) reporta disminución de ramificaciones y espinas dendríticas en neuronas piramidales de la corteza visual de neonatos de ratas Wistar estresadas durante la gestación.

#### VIII CONCLUSIONES.

1.- El estrés por inmovilización es un agente nocivo, que aplicado, a ratas Wistar durante la gestación, causa un retardo, en el patrón de desarrollo, de ramificaciones y espinas dendríticas.

2.- La densidad de ramificaciones dendríticas fue el parámetro más afectado tanto a los 14 como a los 21 días de vida postnatal.

3.- El número de espinas de vió más afectado a los 14 que a los 21 días de vida postnatal.

4.- El eje mayor y menor del soma de neuronas piramidales así como la profundidad neuronal no se vieron alterados en ninguna de las dos edades estudiadas.

5.- Por otro lado se observó, que la respuesta encontrada no es específica, ya que se han encontrado alteraciones similares, en ratas sometidas a diferentes agentes nocivos, tales como, desnutrición, aislamiento, inhalación de solventes orgánicos (Martínez, en prensa). No obstante, los resultados encontrados, en este estudio, de tipo morfométrico, pueden ser complementados con estudios, fisiológicos, bioquímico y conductuales.





Figura 1.  
Vista panoràmica de la corteza motora donde se  
aprecian neuronas piramidales de la V capa a 2.5x.

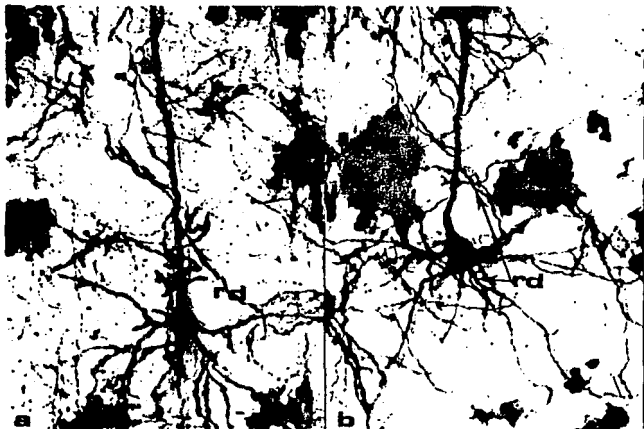


Figura 2

En a y b se aprecian neuronas piramidales de la V capa de la corteza motora a 16x donde se ven las ramificaciones dendríticas (rd) y el cuerpo neuronal (cn).

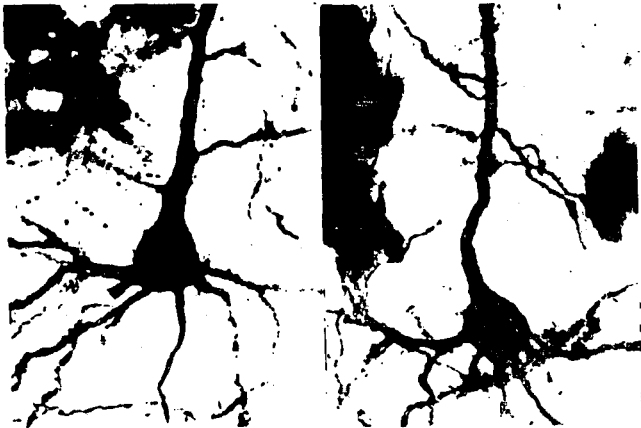


Figura 3.  
En el inciso a y b se observan neuronas piramidales a 40x.  
donde se puede apreciar la típica forma piramidal en a y la  
forma ovoide en b.

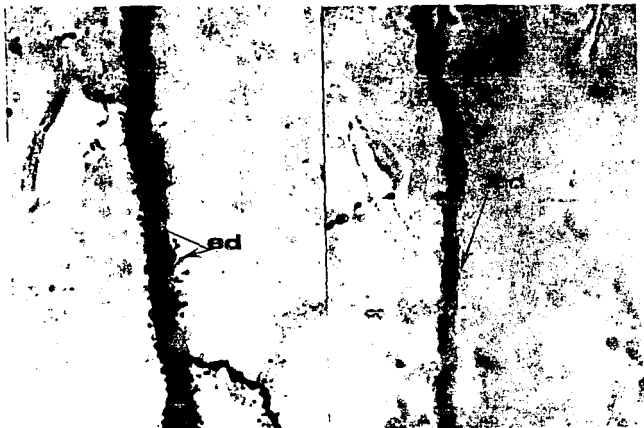


Figura 4.  
En el inciso a y b se muestran dendritas apicales (da) de piramidales de la V capa donde se aprecian las espinas dendriticas (ed) a lo largo de la dendrita apical.

#### BIBLIOGRAFIA.

1) Antelma, S.M., Knopf, S., Caggiula, A.R., Kocan, D., Lysle, D.T. y Edwards, D.J. Stress and enhanced dopamine utilization in the frontal cortex: The myth and the reality. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 537 (1988) pp. 262-272.

2) Axelrod, J. y Reisine, T.D. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science.* 224 (1984) pp. 452-458.

3) Beaulieu Clermont, and Colonnier Marc., Number and size of Neurons and Synapses in the Motor Cortex of Cats Raised in Different Environmental Complexities, *The Journal of Comparative Neurology*, 289 (1989), pp. 178-187

4) Bryan K, Guy, Riesen H. Austin, Deprived somatosensory motor experience in stumpailed monkey neocortex: dendrit spine density and dendritic branching of layer III B pyramidal cells. *The Journal comparative neurology* (1989) 286:208-217.

5) Cordero, M.E., Diaz, G. y Araya, J. Neocortex developmental during severe malnutrition in the rat. *Am. J. Clin. Nutr.* 29 (1976) pp. 358-365.

6) Darlington, R., Bergeron, J. y Lepore, F. Stress of immobilization: Description and validation of a restraining, technique for rats. *Psychol. Rep.* 48 (1981) pp. 315-322.

7) De Souza, E.B. y Vann Loon, R. Brain serotonin and catecholamine responses to repeated stress in rats. Brain Res. 367 (1986) pp. 77-86.

8) Diaz Sofia, y Ortega, N.A. Ontogenia Neural, editor del volumen Salas Manuel, México, (1991)., pp. 129-146.

9) Donoghue, P. John, and Parham Carol, Afferent Connections of the Lateral Agranular Field of the Rat Motor Cortex. The Journal of Comp. Neurol. (1983), 217: 390-404.

10) Donoghue, P. John, Karman L. Karen, and Ebner F. Ford, Evidence for two organizational Plans within the Somatic-Sensory-Motor Cortex of the Rat., J.Comp.Neur. (1979) 183: 647-664

11) Eliséiev, V.G. Afanasiev, I.Yu. y Yúrina, N.A. Histologia. Ed. Mir (1985), pp. 284-285.

12) Euker B. Jeans y Ragle D. Gall, Effects of stress, on pregnancy in the rat., J. Rep. Fert. 34 (1973), pp. 343-346.

13) Felten, D.L., Hallman, H. y Jonsson, G. Evidence for a neurotrophic role of noradrenaline neurons in the postnatal development of rat cerebral cortex. J. Neurocy. 11 (1982), pp. 119-135

14) Fulton, J.F., A Textbook of Physiology, USA. (1955), pp. 265-284.

15) Fuxe, K., Andersson, K., Eneroth, P., Slegal, R.A. y Agnati, L.F. Immobilization stress-induced changes in discrete

hipothalamic catecholamine levels and turnover, their modulation by nicotine and relationship to neuroendocrine function. *Acta Physiol. Scand.* 117 (1983), pp. 421-426.

16) Hall D. Robert and Lindholm P. Ernest., Organization of Motor and Somatosensory Neocortex in the Albino Rat., *Brain Research*, 66 (1974), 23-38. NO

17) Jorgens U. The efferent and afferents connections of the supplementary motor area. *Brain Research*, 30(1984)63-81.

18) Kawakami M., Sero K., y Kimura F., Influence of repeated immobilization stress upon the circadian rhythmicity of adrenocorticoid biosynthesis. *Neuroendocrinology* (1972) 9:207-214, 1972.

19) Kventnansky, R.,., Biosynthesis of adrenal catecholamines during adaptation of rats to immobilization stress. *Adv. Exp. Med. Biol.* 33 (1972) pp. 603-617.

20) Kinsley, C. y Svare, B. Prenatal stress affects: Are they mediated bu reductions in maternal food and water intake and body weight gain? *Physiol. Behav.* 37 (1986) pp. 231-233.

21) Lesson-Paparo, *Texto/Atlas de Histologia, México*, (198), pp.156-163.

22) Lorente de No, R. Architectonic and structure of the cerebral cortex. In J.F. Fulton (ed), *Physiology of the Nervous*

System. Oxford University Press. London, (1938), pp. 291-329.

23) McCarty Richard, Howatt Karin y Konarska Maria., Chronic stress and sympathetic-adrenal medullary responsiveness, *Newm Engl. J. Med.* 26 (3) pp. 333-341

24) Marin-Padilla, M. Number and distribution of the apical dendritic spines of the layer V pyramidal cells in man., *J. Comp Neurol.* 131 (1967), pp. 475-490.

25) Marin-Padilla, M. Cortical axo-spinodendritic synapses in man: A Golgi study. *Brain Res.* 8 (1968) pp. 196- 200.

26) Menendez-Patterson A., Fernandez , F. y Marin, B. In utero immobilization stress and its effects on the development behavior and sexual maturity of the rat. *Rev. Esp. Fisiol.* 38 (1982) pp. 433-440.

27) Miller, M.W. y Vogt, B.A. Direct connections of rat visual cortex with sensory, motor, and association cortices. *J. Comp. Neurol.* 196 (1984) pp. 184-292.

28) Miller, M. Maturation of rat visual cortex. I A quantitative study of Golgi-impregnated pyramidal neurons. *J. Neurocytol.* 10 (1981) pp. 859-878.

29) Mitra, N.L. Quantitative analysis of cell types in mammalian neo-cortex. *J. Anat.* 89 (1955) pp. 467-483.

30) Monakow, K., Hartmann-Von, and Künzle, Projections of the



Precentral Motor Cortex and Other Cortical Areas of the Frontal Lobe to the Subthalamic Nucleus in the Monkey, *Exp. Brain Res.* 33, (1978), 395-403.

31) Monckeberg, Fernando, Plasticidad y "Rigidez" Cerebral. *Plasticity of the Brain.*, *Rev. Chil. Nutr.* Vol. 13, (1985), pp. 73-75.

32) Moyer K.E., *Neuroanatomia, Interamericana, México*, (1983) pp.134-145.

33) Neafsey, J.E. and Sievert Carl., A second forelimb motor area exists in rat frontal cortex, *Brain Research*, 232(1982) 151-156.

34) Parnavelas, J.G. y Globus, A., The effect of continuous illumination on the development of cortical cortical neurons in the rat: A Golgy study. *Exp. Neurol.* 51 (1976) pp. 637-647.

35) Pavcovich, Luis A., Cancela Lilibiana., Volosin Martha, Chronic stress induced changes in Locus coeruleus neuronal activity. *Brain Res. Bull.* 24, (1990) pp. 293- 296.

36) Paxinos, G. y Watson, G.H. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press. Sydney, (1982) PP.48-49

37) Peters, D.A. Prenatal stress: Effects on development of rat brain serotonergic neurons. *Pharmacol. Biochem Behav.* 24 (1986) pp. 1377-1382.

38) Peters, A. y Kaiserman-Abramof, R., The small pyramidal

neurons of the rat cerebral cortex. The pericarion, dendrites and spines. Am. J. Anat. 127(1970) pp. 319-356.

39) Petropoulos, E.A., Lau, C. y Liao, C.L. Neurochemical changes in the offspring of rats subjected to stressful conditions during gestation. Exp. Neurol 37 (1972) pp. 86-99.

40) Pollard, I. y Dyer, S.L. Effect of stress administered during pregnancy on the development of testes and their subsequent function in the adult rat. J. Endocr. 107 (1985) pp.241-245.

41) Rojo-Fernandez, M. Marin B y Patterson-Menendez , Efectos del estres de inmovilizacion in utero sobre la evolucion de la preñez de la rata y varios parametros de los neonatos , Rev. Fisiol. 41, (1985) pp. 29-36

42) Ruiz-Marcos, Effect of specific and non specific stimuli on the visual and motora cortex of the rat., Brain Research, 170 (1979), 61-69.

43) Salas, M. Diaz, S. y Nieto, A., Effect of neonatal food deprivation on cortical spines and dendritic development of the rat., Brain Res., 73 (1974) pp. 139-144.

44) Sakai S.T., Corticospinal projections from areas 4 y 6 in the raccoon., Exp. Brain Res. (1990) 79:240-248

45) Schonheit, B., Über den einflueb einer fluhlen posnatalen margelernahrung auf die reifung kórtikaler neurone bei der

ratte., J. Hirnoforsch., 19 (1982) pp. 681-69251.

46) Selye, H., Stress y enfermedad cardiovascular., Rasegna, (1980) pp. 191-196.

47) Selye, H., Half a century of stress research: a tribute to Hans Selye by his students and associates, Experientia 52,5 (1985) PP. 523-534.

48) Shapiro, Vukovich., Early experience effects upon cortical dendritic: A proposed model for development. Science 6 (1970) pp. 292-294.

51) Sholl D.A., Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortice of the cat., J. of Anatomy 87, (1953) 387-406.

52) Stand, F.L. Fisiologia Humana, interamerica, (1985), pp. 162-164.

53) Stott, H.G., What is animal stress and how it measured., J. Anim. Sci., 52 (1981) pp. 150-153.

54) Valverde, F. y Ruiz-Marcos, A. Dendritic spines in the visual cortex of the mouse: Introduction to a mathematical model. Ex. Brain Res. 3 (1968) pp. 269- 283.

55) Weiss, L. y Greep, R.O. Histologia McGraw-Hill. México, (1977), PP. 389-415.

56) Weller Aron, Glauman Hanania., Acute an repeated gesta-

tional stress affect offspring learning and activity in rats.  
Physiol. Behav. 43, (1988), pp. 139-143.

57) West, D. Christopher and Kemper, L., The effect of a Low Protein Diet on The Anatomical Development of The Rat Brain, Brain Res.,107 (1976) 221-237.

58) Wise P. Steven, The Primate Premotor Cortex: Past, Present, and Preparatory, Ann.Rev.Neurosci.8 (1985) pp.1-19.

59) Wood, C.E. y Rudolph, A.M. Can maternal stress alter fetal adrenocorticotropin secretion ? Endocrinol. 115 (1984) pp. 298-301.